Aus der Neurologischen Abteilung
der Schloßpark-Klinik Berlin-Charlottenburg
( Chefarzt : Priv.-Doz. Dr. med. M. Wolter )

# DAS NEUROMYOTONIESYNDROM

## — Ein kasuistischer Beitrag —

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Diethelm Brauer

aus Kolberger Deep

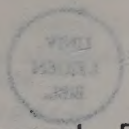
1976

Aus der Neurologischen Abteilung
der Schloßpark-Klinik Berlin-Charlottenburg
( Chefarzt : Priv.-Doz. Dr. med. M. Wolter )

---

# DAS NEUROMYOTONIESYNDROM

## – Ein kasuistischer Beitrag –



**Inaugural - Dissertation**

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Diethelm Brauer

aus Kolberger Deep

Referent: Priv.-Doz.Dr.med.M. W o l t e r

Korreferent: Prof.Dr.med.R.Schiffter

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 20.Mai 1976

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | EINLEITUNG | 2 |
| II. | LITERATURÜBERSICHT zum Problem der erworbenen Myotonie | 4 |
| | 1. Bisher veröffentlichte Fälle mit einem gesicherten Neuromyotoniesyndrom | 10 |
| | 2. Literaturübersicht zum Problem der Grenzfälle | 19 |
| III. | EIGENE UNTERSUCHUNGEN | 23 |
| | 1. Anamnese und internistische Befunde | 23 |
| | 2. Neurologische Anamnese und Untersuchungsbefunde | 26 |
| | 3. Elektromyographie-Befunde | 28 |
| | 4. Krankheitsverlauf | 32 |
| IV. | DISKUSSION | 33 |
| | 1. Erörterung der Pathogenese | 33 |
| | 2. Ergebnisse beim eigenen Krankheitsbild | 38 |
| V. | ZUSAMMENFASSUNG | 41 |
| VI. | LITERATURVERZEICHNIS | 42 |

## I. EINLEITUNG

Die Analyse sehr seltener Erkrankungen erscheint uns in vieler Hinsicht wichtig. Sie soll die Diagnostik weiterer gleichgelagerter Fälle anregen und durch Vergleich der bisher beobachteten Befunde zur ätiologischen Klärung beitragen. Ferner ergibt die Medizingeschichte immer wieder Beispiele dafür, daß die eingehende kritische Auswertung von Einzelfällen zu pathogogenetischen und therapeutischen Erkenntnissen führte, deren Ergebnisse dann auch größeren Patientengruppen zuteil werden konnten.

Seit 1961 sind in der neurologischen Fachliteratur 15 Arbeiten über ein seltenes einheitliches Krankheitsbild, dessen Merkmale zunächst kurz geschildert werden, erschienen. In den 19 beschriebenen Fällen herrschen bei den Patienten verschiedener Altersgruppen und verschiedenen Geschlechts eine distal beginnende schubweise sowie progredient verlaufende Muskelsteifheit, herabgesetzte Muskelkraft, Faszikulationen und Myokymien vor. Häufig finden sich Dyspnoe oder Stridor und Zyanose, ferner Dysphagie, Dysarthrie und starre Mimik sowie starkes Schwitzen. Die Muskelverspannung ist bei Bewegungsbeginn verstärkt und läßt dann allmählich nach. Neurologisch sind gelegentlich Muskelatrophien festzustellen, jedoch imponieren häufig hypertrophisch wirkende Muskelgruppen. Die Muskeleigenreflexe sind oft nur schwach oder nicht auslösbar. Der für die Myotonie typische "idiomuskuläre Wulst" kann nach Perkussion nicht ausgelöst werden.

Die Laboruntersuchungen bringen bis auf einen durch die verstärkte Muskelaktivität erhöhten Grundumsatz keine Besonderheiten. Erst im Elektromyogramm sind typische Befunde zu erheben. Auffallend ist hier eine Daueraktivität, die in Ruhe, auch im Schlaf, in Vollnarkose, unter Lumbalanästhesie und meist auch unter peripherer Nervenblockade fortbesteht. Nach Gabe von Curare herrscht jedoch bald im EMG elektrische

Stille wie im Normalfall. Biopsien von Muskel und Nerv bringen nur gelegentlich degenerative Zeichen mäßigen Grades. Ein typisches Merkmal ist das gute Ansprechen auf eine Therapie mit Hydantoinen oder Carbamazepin.

Dieses Krankheitsbild wurde von den einzelnen Autoren mit den verschiedensten Namen gekennzeichnet:

"Syndrom kontinuierlicher 'Muskelfaseraktivität'"("continous muscle fiber activity") (ISAACS, 1961 ),
"Muskelsteifheit hervorgerufen durch dauernde Hyperaktivität des peripheren Nerven" ( BLACK et al., 1972 ),
"periphere Neuropathie mit Myokymie, ununterbrochener Muskelkontraktion und Daueraktivität der motorischen Einheit" ( WELCH et al., 1972 ),
"generalisierte Muskelsteifheit, Faszikulation und Myokymie mit Ursprung im peripheren Nerven" ( WALLIS et al., 197o ),
"Myokymie mit beeinträchtigter Muskelentspannung" ( GARDNER-MEDWIN et al.,1969).
Von den deutschen Autoren MERTENS und ZSCHOCKE (1965) wurde das Krankheitsbild kurz mit "Neuromyotonie" bezeichnet. SIGWALD et al.(1966) nannten es "Pseudomyotonie", HUGHES und MATTHEWS (1969) " Pseudomyotonie und Myokymie".

Aus den oben beschriebenen Hauptsymptomen und Befunden wird deutlich, daß ohne die Registrierung eines Elektromyogramms und ohne neurophysiologische Zusatzuntersuchungen sowie Therapieversuche große Schwierigkeiten bei der Abgrenzung dieses Krankheitsbildes auftreten. Dies gilt besonders für die vor längerer Zeit veröffentlichten Fälle, als noch keine Elektromyographie zur Verfügung stand.

## II. LITERATURÜBERSICHT ZUM PROBLEM DER ERWORBENEN MYOTONIE

Schon 1888 beschrieb E.KNY zwei Fälle, die dem Krankheitsbild des Paramyoclonus multiplex (FRIEDREICH,1881) nahestanden. Der erste Patient hatte über schmerzhaftes Brennen in den Oberschenkeln und im Kreuz zu klagen sowie über chronisch wechselnde Zuckungen in den Waden, die ihm das Gehen erschwerten. Gelegentlich war spontan wie auch bei der elektrischen Untersuchung ein Tetanus vorhanden. Der zweite Patient klagte nach einem Stoß gegen seine linke Leiste über Parästhesien in den Waden und nachfolgende nicht endende massenhafte faszikuläre Kontraktionen bis hin zum Muskelwogen mit motorischem Effekt in den Beinen. Die Quadrizepsreflexe waren gesteigert. Nach Perkussion trat eine deutliche "idiomuskuläre Kontraktion" auf. In der nachfolgenden Diskussion schreibt KNY, daß die Diagnose einer multiplen Neuritis oder einer progressiven Muskelatrophie in diesen Fällen nicht infrage käme. Er sieht Beziehungen zu dem Krankheitsbild, das FRIEDREICH 1881 erwähnte, doch seien bei den Patienten hier kontinuierliche,nicht anfallsweise auftretende Muskelbewegungen vorhanden. Im Vergleich zur Thomsen'schen Krankheit sieht er eine Gemeinsamkeit in der gesteigerten Erregbarkeit und der Neigung zu andauernden Kontraktionen. Die typische myotone Zuckungsträgheit sei jedoch bei seinen Patienten nicht zu finden gewesen. KNY läßt auch die Frage der Ätiologie offen. Bei der vielfältigen Kausalität der Muskelbewegungsstörungen ist aus diesen Befunden keine endgültige Diagnose festzustellen.

TALMA berichtete 1892 über fünf Fälle von Myotonia acquisita. Der erste Patient klagte nach einem langen Marsch über beim Gehen auftretende harte und nachdauernde Muskelkontraktionen. Es waren lebhafte Muskeldehungsreflexe vorhanden und sichtbare Kontraktionswellen besonders stark nach Perkussion an den Waden zu sehen. Der zweite Patient bekam nach einer Influenza schmerzempfindliche Wadenmuskeln und die mechanische und elektrische Erregbarkeit der Wadenmuskulatur war deutlich erhöht.

Ein dritter Patient klagte über eine in Kälte auftretende Rigidität beim Gehen, einen Tetanus bei Anstrengungen. Bei Perkussion und elektrischer Stimulation war ebenfalls ein Tetanus vorhanden. Der vierte Patient bekam nach einem Brechdurchfall steife Muskeln und Muskelkrämpfe. Die mechanische und elektrische Erregbarkeit der Muskulatur war bis zum leichten Tetanus erhöht. Beim fünften Patienten kam es ebenfalls nach einer Diarrhoe zu einer Muskelrigidität an den unteren Extremitäten bei erhöhter mechanischer und elektrischer Erregbarkeit.
Bei jedem dieser Patienten war eine Nachdauer der Muskelkontraktion nach Willkürinnervation vorhanden. Es war eine Steigerung der mechanischen und elektrischen Erregbarkeit der Muskeln feststellbar. Beginn und Verlauf ließen eine erworbene Erkrankung vermuten.

SCHULTZE veröffentlichte 1894 in einem Beitrag zur Muskelpathologie die Beschreibung eines Falles von Myokymie. Ein 21-jähriger Mann klagte nach einer Erkältung über Schmerzen in der Schulter, Müdigkeit und Zittern in den Beinen und Zuckungen. Bei der Untersuchung wurde eine voluminöse Muskulatur festgestellt. Man sah Wogen der Wadenmuskulatur und am Oberschenkel. Es waren Muskelspasmen und Fibrillationen - wie SCHULTZE sie nannte - vorhanden. Die Muskelkraft war unverändert. An den Beinen wurde eine starke Hyperhidrosis beobachtet. Nach Beklopfen war keine Dellenbildung vorhanden. Bei der Faradisierung war ein andauernder Tetanus auszulösen. Die Muskeldehnungsreflexe konnten nur schwach ausgelöst werden. Durch warme Bäder habe der Patient eine Besserung seiner Beschwerden erfahren. SCHULTZE konnte diese Krankheitserscheinung keinem typischen Krankheitsbild zuordnen. Seiner Meinung nach schieden eine myatrophische Lateralsklerose, eine Neuritis, eine Tetanie und eine Thomsen'sche Erkrankung aus. Auch TALMAs Myotonia acquisita zeigte andere Symptome. SCHULTZE konnte nur die Phänomenologie darlegen und bezeichnete mit Myokymie Fibrillationen ( eigentlich Faszikulationen ), Wogen der Muskulatur und Muskelspasmen.

FÜRSTNER erwähnte 1895 einen weiteren Fall von Myotonia acquisita. Ein zu Depressionen neigender Patient klagte über Steifheit der Beine, krampfhafte Fingerstreckung, Nachdauer der Kontraktion in den Händen und durch Mimik erzeugte Muskelkontraktionen. Bei der Untersuchung war die Muskulatur kräftig, in Ruhe z.T. kontrahiert, Spasmen waren im Gesichtsbereich zu sehen. Nach Beklopfen traten blitzartige Zuckungen und Faszikulationen auf, die sich bis zu Muskelwogen steigerten. Eine myotone Reaktion war elektrisch oder mechanisch nicht nachweisbar. Die Muskeldehnungsreflexe waren reduziert. Der Verlauf sei wechselförmig gewesen. Durch warme Bäder sei eine Besserung aufgetreten. FÜRSTNER glaubte wegen der Kurzfristigkeit der Erkrankung an eine erworbene Störung.

BITTORF berichtete 1910 in einer ausführlichen Arbeit über Muskelkrämpfe peripheren Ursprungs. Er schilderte zunächst einen Fall mit Wadenkrämpfen und Kälteempfindlichkeit sowie erhöhter mechanischer und elektrischer Erregbarkeit und lebhaften Muskeldehnungsreflexen. Ein weiterer Patient hatte eine Peronaeusparese, Sensibilitätsstörungen, Muskelatrophien, Wogen der Wadenmuskulatur und Wadenkrämpfe sowie eine vermehrte Schweißsekretion. BITTORF erwähnt insgesamt 22 Fälle von Myokymie. Als Ursache kommen für ihn Anstrengung, Erkältung, Fieber, Durchfälle, Traumata, Schockzustände, Bleivergiftung, eine Lues oder kongenitale Erkrankungen infrage. Als Krankheiten, die ursächlich dieses Symptom auslösen, seien Myelitiden, spinale Veränderungen, Ischiassyndrome, multiple Sklerosen, Syringomyelien und andere zu nennen, d.h., daß das Vorderhorn und das periphere motorische Neuron geschädigt sein müssen. Bei Erkrankungen des peripheren Neurons könne es nach BITTORF zu Myotonie-artigen Zustandsbildern kommen, den sog."peripheren Krämpfen".

GRUND teilte 1911 einen weiteren Fall zur Frage des Vorkommens erworbener Myotonien mit. Er wies darauf hin, daß Muskelwogen und Krämpfe nicht zur Myotonie gezählt werden könnten. Auch die Lokalisation an den unteren Extremitäten spreche dagegen. Es wird ein Fall eines 24-jährigen jungen Mannes mit Ermüdbarkeit der Beinmuskulatur, Krämpfen in den Händen und Waden geschildert. Bei der Untersuchung seien leichte Muskelatrophien vorhanden gewesen, der Tonus der Muskulatur sei andauernd erhöht gewesen. In der Wadenmuskulatur sei dauerndes Muskelwogen festgestellt worden und es sei eine Nachdauer der Kontraktion bei Willkürbewegungen festzustellen gewesen. Weitere Bewegungen hätten das Krankheitsbild gebessert. Die Muskeldehnungsreflexe seien nur schwach auslösbar und bei der elektrischen Untersuchung sei wiederum eine Nachdauer der Kontraktion vorhanden gewesen. Bei der mechanischen Reizung fand sich nur gelegentlich eine Dellenbildung. Nach GRUND erinnere die Nachdauer der Kontraktion an die Myotonie, das lebhafte Verhalten auf elektrische Stimulation an eine Tetanie. Das Muskelwogen sei jedoch ebenso wie der ständig leichte Spannungszustand der Muskulatur bei beiden Krankheitsbildern nicht typisch.

Interessanterweise konnte GRUND 1938 über den Bruder seines Patienten berichten, der ein ähnliches Krankheitsbild aufwies. Es wurde ein idiomuskulärer Wulst an der Zunge gefunden, eine Kontraktionsnachdauer verbunden mit Muskelwogen und eine Peronaeusparese links mehr als rechts. Differentialdiagnostisch schied eine dystrophische Myotonie aus, da kein Katarakt und keine Hodenatrophie festzustellen waren und eine Myokymie vorhanden war. Möglicherweise handelte es sich seiner Meinung nach um eine neurale Muskelatrophie, also nicht wie 1911 bei seinem Patienten beschrieben, um eine erworbene Erkrankung.

BEHREND nahm 1948 noch einmal ausführlich zur Frage der erworbenen Myotonie Stellung. Er unterteilte verschiedene Gruppen von Myotonien. Zur ersten Gruppe zählte er die Paramyotonien ( EULENBURG u.a. ), die durch Kälte oder sonstige unbekannte Momente bedingt seien und intermittierende Verläufe aufwiesen. Ferner seien von GRUND, TALMA und anderen Fälle erworbener Myotonie veröffentlicht worden, bei denen jedoch immer nur unspezifische Reize wie Erkältung oder langdauernde Erkrankung vorhanden gewesen seien und der Nachweis der Erworbenheit nicht erbracht werden konnte. Ferner trennte BEHREND eine dritte Gruppe von myotonischen Syndromen ab. Diese kämen symptomatisch vor bei entzündlichen Muskelprozessen, bei der Paralysis agitans, bei der Syringomyelie, bei der Tabes dorsalis, bei der Lues kongenita, beim Hypothyreoidismus, bei Schläfenlappentumoren und auf psychogener Grundlage. Eine Gruppe der erworbenen Myotonie-ähnlichen Krankheitsbilder, nämlich die mit Muskelwogen ( "Myokymie", siehe SCHULTZE ) wird besonders erwähnt und die Arbeit von BITTORF (1910) zitiert. BEHREND selber schildert ausführlich einen Fall eines 25-jährigen Patienten, der nach einem Langstreckenlauf zusammenbrach, dann über Vibrieren und Zucken der Waden- und Oberschenkelmuskeln, über ein eigenartiges Schweregefühl und einen Widerstand in den Knien klagte. Die Sprache sei "holperig" gewesen. Die Reflexe fehlten. Im Verlauf, der durch schubartige Krankheitserscheinungen gekennzeichnet gewesen sei, seien später krampfartige Bewegungseinschränkungen der Hände hinzugekommen. Die Extremitätenmuskulatur war erheblich voluminös und es seien reichlich kurzdauernde bis blitzartige faszikuläre und"fibrilläre"Zukkungen zu beobachten gewesen. Im Vordergrund stand jedoch ein grobwelliges Muskelwogen. Der Schlag mit dem Perkussionshammer ergab eine typische myotone Reaktion. Bei Willkürbewegungen seien klassische myotone Funk - tionsanomalien aufgetreten. Nach Faustschluß habe sich die Faust sehr langsam geöffnet und erst nach Übung sei eine Erleichterung eingetreten. Bei der elektrischen Untersuchung sei eine Nachdauer der Kontraktion bei schwacher Reizung festgestellt worden. Histologisch wären Muskelatrophien auffällig gewesen. Unter Lumbalanästhesie seien die Symptome wie Myokymie und Myotonie zurückgegangen. Als auslösende Faktoren werden Durchnässung und schwere ungewohnte körperliche Anstrengungen genannt. Die Krankheitserscheinungen waren refraktär gegen eine Chinin-Behandlung. Die Lokalisation der Krankheitsursache erfolgte von BEHREND in das periphere Nervensystem. Es handelt sich seiner Meinung nach um eine erworbene Krankheit. Die diagnostischen Mittel reichten jedoch nicht aus, um das Krankheitsbild einem bestimmten Syndrom eindeutig zuzuordnen.

SEITZ veröffentlichte 1958 einen Beitrag über eine ungewöhnliche, durch ausgedehnte Kontrakturen gekennzeichnete Muskelaffektion. Ein 12-jähriger Junge, der Muskelatrophien an Schultergürtel und Waden und eine Versteifung der Muskulatur am Stamm aufwies, zeigte im EMG myotone Impulsserien und verkürzte Aktionspotentiale. SEITZ nahm an, daß die myotone Reaktion eine unspezifische Antwort darstellte. Seiner Meinung nach handelte es sich um eine nicht hereditäre Myopathie unbekannter Genese.

In den kasuistischen Mitteilungen der älteren Literatur über erworbene Myotonie fanden wir Fälle, bei denen Teilaspekte eine Beziehung bzw. eine Identität mit dem Neuromyotonie-Syndrom wahrscheinlich machten. Da keine Objektivierung durch EMG-Untersuchungen erfolgen konnte und auch terminologische Unsicherheiten bestehen ( z.B. fehlende Trennung der Begriffe Fibrillation und Faszikulation ), sollte die Literatur - übersicht nur belegen, daß auch schon früher Patienten beobachtet worden sind, die wir mit unseren heutigen diagnostischen Methoden zum Teil in das Neuromyotoniesyndrom einordnen würden.

## II. 1. Bisher veröffentlichte Fälle mit einem gesicherten Neuromyotoniesyndrom.

Seit 2o Jahren steht für die Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen in der Klinik die Elektromyographie zur Verfügung, nachdem sie für physiologische Untersuchungen schon viel früher benutzt worden ist. Vor allem durch diese Untersuchungsmethode konnten ab 1961 mehrere Fälle mit einem Neuromyotoniesyndrom belegt werden (Tabelle 1).

ISAACS berichtete als erster 1961 über zwei Fälle von "continous muscle fiber activity".

Der erste Patient, männlichen Geschlechts, klagte seit dem 5.Lebensjahr über Gehschwierigkeiten. Seit dem 9.Lebensjahr waren die Muskelversteifungen auch auf Kiefermuskulatur und die Zunge ausgedehnt. Bei der Untersuchung des 12-jährigen Jungen wurden Faszikulationen, starkes Schwitzen, eine Muskelschwäche und nicht auslösbare Muskeleigenreflexe festgestellt. Der Grundumsatz war auf +84 % erhöht. Im EMG waren spontan fortgesetzt dysrhythmische Entladungen von Muskelaktionspotentialen vorhanden. Die spontane Aktivität vermehrte sich bei Willkürbewegungen und überdauerte diese um ca. 3o Sekunden. Dann trat nach einer relativ stillen Periode wieder die kontinuierliche Aktivität auf. Die Spontanaktivität blieb auch bei Nervenblockade bestehen, verschwand jedoch nach Infiltration des Muskels mit Procain. Die Vollnarkose zeigte keine Wirkung auf die Muskelaktivität, jedoch hörte diese nach Verabreichung von Curare und Succinylcholin auf. Bioptisch wurden in der Muskulatur nur einige atrophische Fasern und leicht vermehrte Sarkolemmkerne gefunden.

Auch der zweite Patient, ein 53-jähriger Mann, ließ ähnliche Symptome erkennen. Auch hier verschwand unter Nervenblockade die Spontanaktivität nicht, jedoch unter Succinylcholin und Curare. ISAACS versuchte mit verschiedenen Medikamenten, dem Patienten eine Erleichterung der Muskelversteifungen zu verschaffen. Neuromuskulär wirksame Ionen sowie depolarisierende oder blockierende Substanzen zeigten keinen Effekt. Der letzte Patient wurde schließlich mit Hydantoinen behandelt.

ISAACS ging dabei von der Vorstellung aus, daß Hydantoin die Aktivität der Natriumpumpe im Nerven-muskelgewebe anhebe. Die Hydantoin-Medikation besserte schlagartig die Muskelversteifungen beim Patienten. Durch den Erfolg dieser Behandlung war ein wichtiges Kriterium zur Diagnostik und ein gut wirksames Mittel zur Therapie der Neuromyotonie gefunden worden.

Die weiteren Veröffentlichungen zeigten nahezu alle die gleichen Fakten, wie sie von ISAACS (1961) beschrieben worden waren, nämlich fortgesetzte Spontanaktivität im EMG, keine Änderung dieser Spontanaktivität nach Spinalanästhesie, in Narkose und peripherer Nervenblockade sowie gute therapeutische Beeinflußbarkeit durch Hydantoin-Präparate. Gemeinsam war eine nicht festgelegte Beziehung zum Alter des Patienten. Der jüngste war ein neugeborenes Kind, der älteste Patient ein 6o-jähriger. Im Geschlecht sind bei den mitgeteilten Fällen Frauen und Männer annähernd gleich vertreten. Die Krankheit wurde bisher mit Ausnahme unsere eigenes Falles bei 8 Frauen und 11 Männern diagnostiziert. Der Verlauf war bei den meisten Patienten ähnlich, nämlich chronisch progredient, oft in Schüben über Jahre verlaufend. Eine myotone Reaktion durch Perkussion war bei keinem der Patienten auszulösen. Myokymien, seien es Faszikulationen oder gröbere Wellenbewegungen der Muskulatur, sind in allen Arbeiten erwähnt worden. Soweit untersucht, lag bei zehn Patienten eine Grundumsatzerhöhung zwischen + 21 und + 156 % vor. MERTENS und ZSCHOCKE (1965) und BROSER u.a. (1975) beschrieben erhöhte Serumspiegel der CPK (Kreatinphosphokinase). Die übrigen Autoren berichteten über im Normbereich liegende Serumwerte der Muskelfermente.

In allen Arbeiten wurde hervorgehoben, daß im EMG die Daueraktivität das hervorstechende Merkmal war. Meist wurden noch kurze Gruppen hoher Entladungsfrequenz bis zu 2oo/sec beschrieben, die als Doublets, Triplets oder Multi-

plets auftraten. Myotone Schauerentladungen wurden nicht registriert. Nach Ende der Willkürinnervation war jedoch eine stark überdauernde Aktivität gefolgt von einer kurzen Periode elektrischer Ruhe oder Verminderung der Entladungen von Muskelaktionspotentialen, der wiederum eine Daueraktivität folgte, vorhanden.
Soweit untersucht, war in acht Fällen die Vollnarkose ohne Einfluß auf die Daueraktivität. Ebenfalls blieb die Spinalanästhesie in den drei untersuchten Fällen auf die Muskelversteifung und die Daueraktivität im EMG ohne Einfluß.
Die periphere Nervenblockade führte in sechs von sieben untersuchten Fällen zu keiner Änderung der Daueraktivität.
Curare war in acht von neun Fällen auf die Daueraktivität wirksam, so daß im EMG elektrische Stille nachweisbar war.
In 14 von 17 Fällen hatte die Gabe von Hydantoin einen deutlich positiven Einfluß auf das Krankheitsgeschehen.
In sämtlichen 11 Fällen, in denen Carbamazepin gegeben wurde, kam es zu einer wesentlichen Besserung der Symptome.

Folgende erwähnenswerte Unterschiede wurden in den 19 bisher beschriebenen Fällen festgestellt:
Exzessives Schwitzen wurde in acht Fällen gefunden.
In zwei Fällen wurde nur mäßiges Schwitzen beschrieben und in drei Fällen wurde erwähnt, daß der Patient keine Zeichen von verstärktem Schwitzen aufwies.
Muskelschwäche wurde bei neun Patienten erwähnt, dreimal nur angedeutet, zweimal jedoch waren keine Veränderungen der Muskelkraft vorhanden.
Partielle Muskelatrophien waren in acht Fällen gefunden worden.
Bei zehn Patienten waren die Muskeleigenreflexe nicht auslösbar, bei einem nur teilweise nicht, bei fünf Patienten nur schwach, bei zwei Patienten jedoch waren sie ungestört auslösbar.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TOMKO | 9/12 | M | Ø | + | + | + | (+) | Ø | 84 | einige atrophische Fas. | n. | Daueraktivität in Ruhe | n. | Ø | n. | Ø | + | + | n. |
| 2b) | 1961 | 53/53 | M | Ø | + | + | + | n. | Ø | 65 | | n. | " | n. | Ø | n. | Ø | + | + | n. |
| 3) | LEVY 1965 | 13/15 | M | Ø | + | (+) | (+) | (+) | + | n. | n. | n. | " | n. | Ø | n. | Ø | + | + | n |
| 4a) | MERTENS und | 24/25 | F | Ø | + | n. | + | (+) | Ø | 31 | n. | n. | " | n. | n. | n. | n. | n. | + | + |
| 5b) | ZSCHOCKE | 12/23 | F | Ø | + | + | + | Ø | Ø | 156 | normal | n. | " | n. | n. | C | n. | + | + | - |
| 6) | 1965 | 5/ 7 | M | Ø | + | n. | + | Ø | Ø | 51 | normal | n. | " | n. | n. | n. | n. | n. | + | + |
| 7) | SIGWALD | 18/20 | F | Ø | + | n. | + | (+) | Ø | 21 | leichte mitochondr. Veränderungen | n. | " | n. | n. | n. | n. | n. | Ø | n. |
| 8) | ISAACS 1967 | 20/20 | M | Ø | + | + | + | Ø | Ø | 76 | n. | n. | " | normal; verlängerte distale Latenzzeit | Ø | n. | Ø | + | - | + |
| 9) | BADY 1969 | 8/11 | F | Ø | + | + | + | Ø | Ø | 6o | normal | n. | " | n. | Ø | n. | n. | n. | n. | + |
| 10) | GARDNER 1969 | 17/21 | F | Ø | + | Ø | Ø | Ø | Ø | | normal | n. | " | normal | n. | n. | n. | n. | - | n. |
| 11) | HUGHES 1969 | 22/55 | M | Ø | + | (+) | (+) | (+) | Ø | n. | n. | n. | " | normal | n. | n. | n. | n | + | + |
| 12) | KAISER 1969 | 48/60 | M | Ø | + | n. | n. | n. | (+) | 47 | n. | n. | " | Zeichen f. Kompression d. Carpal-u. Tarsaltunnels | Ø | n. | n. | n. | + | + |
| 13) | BUSCAINO 1970 | 25 | M | Ø | + | n. | n. | n | n. | n. | wenige atroph Fasern | n. | " | gering erniedrigt | Ø | n. | Ø | (+) | + | + |
| 14a) | WALLIS | 19/21 | M | Ø | + | + | (+) | (+) | Ø | 29 | normal | geringe Veränderungen | " | leicht erniedrigt | Ø | Ø | (-) | + | - | - |
| 15b) | 1970 | 26/30 | F | Ø | + | n. | n. | n. | (+) | n. | n. | n. | " | n. | n. | n. | n. | n. | Ø | + |
| 16) | ROHMER 1971 | 30/31 | M | Ø | + | + | Ø | Ø | (+) | n. | n. | n. | " | normal | n. | n. | n. | n. | n. | + |
| 17) | BLACK 1972 | Neug. | M | Ø | + | + | n. | n. | (+) | n. | Nur Typ I Fasern vorhanden | Demyelinisation | " | normal | Ø | Ø | Ø | + | Ø | + |
| 18) | WELCH 1972 | 20/22 | F | Ø | + | n. | + | (+) | + | n. | Denervationsatrophie | " | " | normal | n. | n. | n. | Ø | - | n. |
| 19) | BROSER 1975 | 23/26 | F | Ø | + | Ø | n. | (+) | (+) | n. | Einzelfaseratrophie | n. | " | normal | n. | n. | Ø | + | + | + |
| 20) | Eigene Beobachtung | 73 | F | Ø | + | Ø | (+) | (+) | (+) | n. | Veränderungen d. Enzymmusters | n. | " | normal | Ø | Ø | + | n. | + | + |
| | | Alter bei Erkrankungs-Beginn | Alter bei Untersuchg. | Perkussionsmyotonie Geschlecht | Myokymie | Hyperhidrose | Muskelschwäche | Muskelatrophie | Muskeleigenreflexe | Grundumsatz in % | Muskelbiopsie | Nervenbiopsie | EMG | NLG | Vollnarkosewirkung | Lumbalanästhesiewirkg. | Nervenblockadewirkung | Curarewirkung | Hydantoinwirkung | Carbamazepinwirkung |

Tab.I: Untersuchungsbefunde bei den bisher bekannten Fällen von Neuromyotonie

\+ = vorhanden
Ø = fehlt bzw.keine Änderung der Befunde
n. = nicht durchgeführt bzw.nicht mitgeteilt

Ergebnisse der Muskelbiopsien:

ISAACS fand 1961 bei der lichtmikroskopischen Untersuchung einige atrophische Fasern und vermehrte Sarkolemmkerne. MERTENS und ZSCHOCKE erwähnten 1965 als auffällig einige große Muskelzellkerne und normal erscheinende motorische Endplattenregionen.
SIGWALD und Mitarb. stellten 1966 bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung leichte mitochondriale Veränderungen fest, lichtmikroskopisch waren keine Auffälligkeiten vorhanden. BADY (1969) und GARDNER (1969) erhoben normale Befunde bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung der Muskulatur. BUSCAINO konnte 197o einzelne atrophische Fasern und gelegentlich degenerierte Muskelfasern des Typs I und II feststellen. WALLIS beschrieb 197o in seinem Fall ebenfalls normale Befunde. ROHMER konnte 1971 lichtmikroskopisch ebenfalls keine pathologischen Veränderungen nachweisen, jedoch elektronenmikroskopisch waren gelegentlich mitochondriale Veränderungen nachzuweisen.
BLACK und Mitarb. fanden 1972 auffälligerweise nur Fasern des Typs I vor. WELCH konnte 1972 Zeichen einer Denervationsatrophie nachweisen, jedoch brachte die elektronenmikroskopische Untersuchung keine abnormen Befunde. BROSER und Mitarb. erwähnten 1975 Einzelfaseratrophien im licht- und elektronenmikroskopischen Bereich und nahmen das als Hinweis für eine Störung in der Endplattenregion.

Ergebnisse der Nervenbiopsien:

Von WALLIS (197o) wurden nur minimale degenerative Veränderungen nachgewiesen.
BLACK (1972) und seine Mitarbeiter fanden Demyelinisationen und Achsenzylinderdegenerationen. WELCH et al.(1972) berichteten auch über Zeichen einer Demyelinisation.

Bei den Untersuchungen der Nervenleitgeschwindigkeiten gab es nicht übereinstimmende Befunde. ISAACS stellte 1967 eine normale Nervenleitgeschwindigkeit der untersuchten Nerven dar, jedoch war die distale Latenzzeit des Nervus medianus

etwas verlängert. GARDNER und Mitarb. fanden 1969 eine normale distale Latenzzeit im Nerven medianus. HUGHES und MATTHEWS (1969) erwähnten eine normale distale Latenzzeit des N.ulnaris und eine normale Nervenleitgeschwindigkeit desselben Nerven. KAESER (1969) deutete die verlängerte distale Latenzzeit in seinem Fall als Zeichen für eine Kompression im Bereich des Carpal-sowie Tarsaltunnels.
BUSCAINO konnte 197o eine gering erniedrigte Nervenleitgeschwindigkeit des N.ulnaris nachweisen. WALLIS und Mitarb. registrierten 197o leicht erniedrigte oder im unteren Normbereich liegende Nervenleitgeschwindigkeiten des N.ulnaris, N.peronaeus und N.tibialis. ROHMER wies 1971 normale Nervenleitgeschwindigkeiten des N.medianus nach. BLACK und Mitarb. berichteten 1972 über normale Leitgeschwindigkeiten und normale distale Latenzzeiten am N.medianus und N.peronaeus. Auch WELCH fand 1972 eine normale Nervenleitgeschwindigkeit am N.medianus. BROSER und Mitarb. (1975) erwähnten ebenfalls normale Nervenleitgeschwindigkeiten in verschiedenen Arm-und Beinnerven.

Mehrfach wurde auch das Verhalten der pathologischen EMG-Aktivität unter peripherer Nervenblockade untersucht.
So berichtete ISAACS 1961, daß in seinem ersten beschriebenen Fall die periphere Nervenblockade die im EMG registrierten spontanen Entladungen nicht beeinträchtigte. Bei seinem zweiten Patienten wurde eine Blockade des Plexus brachialis mit 1-%igem Xylocain®vorgenommen. Trotz Paralyse und Anästhesie im Arm bestand die Daueraktivität im EMG weiterhin.
LEVY erwähnte 1965 ebenfalls die Blockierung des N.peronaeus communis mit 2-%igem Novocain®, worunter die elektrische Daueraktivität ebenfalls weiter bestand.
ISAACS berichtete in seiner zweiten Veröffentlichung 1967 wiederum, daß eine Blockade des Plexus brachialis mit Procain bei seinem Patienten mit dem Neuromyotoniesyndrom eine Paralyse und Anästhesie des Armes erbrachte, jedoch ein Weiterbestehen der Daueraktivität. Eine Kontrolle bei isolierter Blockade des N.medianus und des N.ulnaris erbrachte gleiche Ergebnisse. BUSCAINO erwähnte 197o ebenfalls den

negativen Effekt der Nervenblockade auf die Daueraktivität. WALLIS und Mitarb. untersuchten bei ihrem ersten Patienten auch das Verhalten unter peripherer Nervenblockade. Der N. ulnaris und der N.medianus wurden mit 1-%igem Procain geblockt. Eine Paralyse und Anästhesie im Ausbreitungsbereich der Nerven trat auf und die Daueraktivität blieb zwar bestehen, jedoch trat im Gegensatz zu den bisher erwähnten Untersuchungen eine deutliche Reduzierung der elektrischen Aktivität des Muskels auf.
BLACK und Mitarb. hatten 1972 bei ihrem neugeborenen Patienten eine Blockade des rechten N.peronaeus communis mit 1-%igem Lidocain mit Erfolg versucht. Im EMG blieb die Daueraktivität distal des Blocks unverändert bestehen.
BROSER erwähnte 1975 bei seiner Patientin eine komplette Leitungsanästhesie des N.ulnaris am Ellenbogen mit o,5-%igem Novocain®. Auch hier lief die pathologische Ruheaktivität im EMG unverändert weiter.

Konservative elektrische Untersuchungen wurden nur dreimal erwähnt. LEVY teilte 1965 mit, daß eine Hypoexitabilität des M.trizeps nach galvanischer Stimulation bei seinem Patienten zu finden war. SIGWALD und Mitarb. fanden 1966 die galvanische Stimulation normal, die Dekontraktion war auffällig langsam. BROSER und Mitarb. registrierten 1975 auffälligere Befunde. Die der Myotonie eigene Nachdauer elektrisch ausgelöster Muskelkontraktionen fehlte bei der Untersuchung. Es war eine deutliche Zunahme der Faszikulationen für die Dauer des faradischen und auch galvanischen Stromdurchflusses vorhanden. Ein eindeutig positives Erb'sches Phänomen, ein Galvanotonus unter 3 mAmp sowie eine verkürzte Chronaxie konnten festgestellt werden.

Die Reaktion auf das Anlegen einer Ischämie wurde von verschiedenen Autoren beschrieben. SIGWALD fand 1966, daß nach einer Minute Ischämie eine verstärkte spontane, schmerzhafte Kontraktion auftrat. Im EMG war ein dichtes Interferenzmuster wie bei Willküraktivität vorhanden. Dann fiel die Aktivität ab und nach 5 Minuten war elektrische Stille nach-

weisbar. Nach Lösung der Ischämie trat schneller als erwartet die Spontanaktivität wieder auf.
HUGHES und Mitarb. registrierten 1969 nach Ischämie eine 7-minütige elektrische Stille, dann eine langsame Rückkehr zur Daueraktivität. BADY und Mitarb. (1969) beschrieben, daß bei zwei Versuchen einmal nach zwei Minuten und einmal nach fünf Minuten ein Trousseau'sches Phänomen auftrat.

ROHMER konnte 1971 einen recht auffälligen Befund erheben: Nach 10 Minuten Ischämie war elektrische Stille eingetreten, die auch nach Lösung der Ischämie noch 20 Minuten lang nachweisbar war.
WELCH und Mitarb. stellten 1972 fest, daß nach 60 Sekunden ein Spasmus ähnlich dem Karpopedal-Spasmus auftrat. Im EMG war eine Dauerkontraktion weiterhin nachweisbar, die Daueraktivität persistierte.

Einzelne Zusatzuntersuchungen wurden in der Literatur erwähnt. In dem von WELCH und Mitarb. beschriebenen Fall zeigte die intraarterielle Gabe von geringen Dosen von D-Tubocurarin keinen Effekt auf die typischen Symptome der Erkrankung. Im Gegensatz dazu waren in neun von anderen Autoren beschriebenen Fällen der Erkrankung nach Gabe von Curare ein Verschwinden der pathologischen Muskelaktivität erwähnt worden. BROSER et al. stellten heraus, daß abweichend von der Beobachtung ISSACS' keine größere Empfindlichkeit gegenüber Curare nachzuweisen war und keine myasthenische Reaktion auftrat.
Bei drei Patienten, wie SIGWALD, WALLIS und BLACK hervorhoben, versagte im Gegensatz zu den Ergebnissen bei den anderen Kranken Hydantoin als erleichterndes Medikament ( siehe Tab. 1 ).

In Einzelfällen wurden noch weitere Zusatzuntersuchungen, die zur ätiologische Klärung beitragen könnten, durchgeführt.

WALLIS und Mitarb. konnten 197o über einen 21-jährigen Patienten berichten, der als Plantagenarbeiter ein Jahr Zuckerrohr mit der Substanz 2,4 D = Dichlorphenoxyessigsäure (ein weißes Pulver, das als Unkrautvernichtungsmittel verwendet wird) besprüht hatte. Es ist bekannt, daß Dichlorphenoxyessigsäure im Tierversuch eine unserem Krankheitsbild ähnliche Muskelsteifheit induziert. Jedoch wird diese von Curare nicht beseitigt, wie beim Neuromyotoniesyndrom ( siehe EYZAGUIRRE, FOLK, ZIERLER und LILIENTHAL jr., 1948 ).
GOLDSTEIN, JONES und BROWN erwähnten 1959, daß Dichlorphenoxyessigsäure eine periphere Neuropathie beim Menschen hervorrufen könne.
Möglicherweise hat diese Substanz einen Einfluß auf das Entstehen der Erkrankung zumindest in dem von WALLIS erwähnten Fall. Bei der klinischen Untersuchung konnte diese Substanz im Urin des Patienten jedoch nicht mehr nachgewiesen werden.

BLACK und Mitarb. fanden 1972 bei einem Neugeborenen im Blut einen erhöhten Spiegel von DDE = Dichlordiphenyldichloräthylen, einem Metaboliten von DDT = Dichlordiphenyltrichloräthan. Der DDT-Spiegel selbst lag noch im Normbereich. 2,4 D = Dichlorphenoxyessigsäure konnte im Blut nicht nachgewiesen werden. Aus diesen Ergebnissen könnte geschlossen werden, daß eine akute DDT-Vergiftung nicht vorlag, aber eine chronische Einwirkung von DDT angenommen werden kann. Experimentell verursachte DDT wiederholte Entladungen von Nervenfasern in vitro, ferner Muskelspasmen und Muskelfaszikulationen sowie allgemein gesteigerte Erregbarkeit der Muskeln bei Vergiftung von Menschen.

## II. 2. Literaturübersicht zum Problem der Grenzfälle.

Bei der Zusammenstellung der Fallmitteilungen über erworbene Myotoniesyndrome wurde darauf hingewiesen, daß darunter wahrscheinlich auch Krankheitsfälle waren, die dem gegenwärtigen Konzept des Neuromyotoniesyndroms entsprechen könnten. Neben den durch EMG-Befunde, Reaktionen auf pharmakologische Tests und auf den Behandlungsversuch mit Hydantoin und Carbamazepin charakterisierten Neuromyotoniesyndrom -Fällen sind in den vergangenen zwei Jahrzehnten auch Krankheitsfälle beschrieben worden, bei denen Teilsymptome den Verdacht auf ein Neuromyotoniesyndrom erweckten, die aber letztlich Grenzfälle darstellen, ohne sichere diagnostische Einordnungsmöglichkeiten.

1948 erschien eine Arbeit von DENNY-BROWN und FOLEY, in der zwei Patienten beschrieben wurden, die in den Wadenmuskeln kontinuierliche wogende Bewegungen aufwiesen, die nach plötzlicher unüblicher Anstrengung begonnen hatten und mindestens ein Jahr andauerten. Myotone Reaktionen konnten nachgewiesen werden, jedoch keine Atrophie und keine Schweißausbrüche. Im EMG wurden wiederholt stereotype Gruppen von Potentialen mit einer Frequenz von 2 bis 2oo/sec mit Intervallen von 2o bis 5o msec nachgewiesen. Diese Entladungen seien den spontanen Faszikulationen nach Lösen einer Ischämie ähnlich, woraus die Autoren schlossen, daß in ihren Fällen eine abnorme Erregbarkeit des proximalen Anteils des peripheren Nerven vorlag.

De JONG, MATZNER und UNGER beschrieben 1951 eine Erkrankung eines Patienten, die ausgezeichnet war durch Schwitzen, Muskelschwäche und rhythmisches Wogen der Muskulatur, das auch im Schlaf nicht aufhörte. Im EMG waren Entladungen motorischer Einheiten in rhythmischer Folge vorhanden. Eine Procain-Blockade des N.tibialis sowie eine Spinalanästhesie ließen das Wogen sistieren. Curare-Gaben blieben ohne Effekt. Die Autoren schlossen in ihrem Fall auf eine Schädigung der Vorderhornzellen.

MARSHALL (1952) teilte einen Fall einer Myotonia paradoxa mit. Hier nahm die Myotonie bei Aktivität zu, Perkussion und Ischämien erzeugten keine Verstärkung der Myotonie. Im EMG waren typische Entladungen bei Insertion der Nadel vorhanden, sowie nach wiederholter Kontraktion typische Nachentladungen. Gaben von Kalium und Prostigmin verschlimmerten die Myotonie nicht, Chinin hingegen erbrachte keine Erleichterung.

SHEAFF veröffentlichte 1952 eine Arbeit über fünf Fälle von vererbbarer Myokymie bei einer Familie. Der Vater der übrigen Patienten wies Ermüdungsschwäche, Schwitzen, Muskelfaszikulationen bis Muskelwogen auf. Die Muskelzuckungen blieben unter Spinalanästhesie erhalten, unter Tubocurarin-Gaben verschwanden sie. Bei vier Söhnen traten die Muskelzuckungen in vier verschiedenen Arten auf, einmal in sog."Fibrillieren", dann in Faszikulieren, dann in kleinen Kontraktionen und in wogenden Myokymien. Der Autor äußerte den Verdacht, daß es sich hierbei um eine Störung im neuromuskulären Übergang handelt, der eventuell metabolisch bedingt sei, da bei den Untersuchten Zucker- und Schilddrüsenstoffwechselstörungen festgestellt worden waren.

1954 beschrieben HARMAN und RICHARDSON einen Fall von Myokymie und Thyreotoxikose. Myokymie, die häufig nach ungewohnter Übung, nach Ischämie, nach Chloridverlust bei Urämie, Tetanie, auch bei mechanischen Nervenirritationen entsteht, sei ein Zeichen erhöhten Erregbarkeit des peripheren Nerven. Dieses Symptom bleibt unter Spinalanästhesie und Nervenblockade bestehen und hört unter Curare-Wirkung auf. Bei dem Patienten wurde ferner eine vergrößerte Schilddrüse, vermehrtes Schwitzen und ein erhöhter Grundumsatz nachgewiesen. Durch die Gabe von Thyreostatika und durch eine subtotale Thyreoidektomie gingen die Symptome deutlich zurück, so daß die Autoren auf einen Zusammenhang zwischen Hyperthyreose und Myokymie schlossen.

GAMSTORP und WOHLFART (1959) stellten ein Syndrom vor, das charakterisiert war durch Myokymie, Myotonie, Muskelatrophie und vermehrtes Schwitzen. Die Autoren nennen Myokymie die kurzen langsamen tetanischen Kontraktionen im Gegensatz zu den schnellen Faszikulationen, Ihr zweiter Fall ist für uns recht interessant. Ein männlicher Patient wies schon mit 13 Jahren eine Versteifung der Muskeln auf, die nach Übung nachließen. Diese Muskelversteifung begann an den Händen und ein Jahr später traten Muskelschwäche, Muskelschwund, starkes Schwitzen und zunehmende Muskelkontraktionen auf. Perkussionsmyotonie wurde nicht nachgewiesen. Im EMG war eine Insertionsmyotonie feststellbar, ferner Spontanaktivität mit Entladungsfrequenzen bis zu 2oo/sec, und nach maximaler Kontraktion trat elektrische Stille ein. Ein weiterer Fall zeigte zusätzliche Paresen, Muskelschwund, im EMG polyphasische Potentiale, so daß an eine neurogene Atrophie gedacht wurde. Leider wurden keine zusätzlichen Untersuchungen vorgenommen, so daß auch diese Fälle nicht genau diagnostisch zugeordnet werden können.

196o veröffentlichten BONDUELLE, BOUYGUES, CHAUMONT und STRIGLIONI eine Arbeit über generalisierte Fibrillationen und Myoklonien. Sie beschrieben einen Fall eines 4o-jährigen Patienten mit sog."Fibrillationen", Faszikulationen, Undulationen und gelegentlichen Myoklonien besonders an den Armen und am Rumpf, die auch im Schlaf auftraten. Im EMG waren keine Fibrillationspotentiale vorhanden, jedoch gelegentlich polyphasische und sehr unregelmäßige Potentiale wie bei Willkürinnervation. Es wurde der Verdacht einer älteren neurogenen Läsion, wahrscheinlich des Vorderhorns, geäußert.

In einer ausführlichen Studie beschrieb CLAES (1966) einen Fall von Myotonie und sporadischer Tetanie bei einem 46 Jahre alten Mann, der bei Willkürinnervation Muskelkrämpfe bekam, über Parästhesien klagte, eine generalisierte Steifheit bei kaltem Wetter aufwies, Sprachstörungen und eine faziale Myokymie zeigte. Eine Perkussionsmyotonie konnte ausgelöst werden. Im EMG waren kurze Entladungen bis 2oo/sec vorhanden, die sich wiederholten. Bei Insertion der Nadel waren spontane myotonische Entladungen feststellbar, unter Ischämie trat ein "Tetanoid" auf. Unter Procainblockade änderte sich die Spontanaktivität nicht, d.h. es war eine dauernde abnorme Aktivität vom myotonischen Typ vorhanden und tetanische Ischämiephänomene. Therapeutisch wurde eine gelinde Besserung durch Chinin, Magnesium und AT lo erreicht. Da in diesem Fall typische myotone Entladungen mit abnehmender Frequenz und Amplitude, pseudomyotonische Entladungen mit plötzlichem Beginn und Ende ohne Frequenz- und Amplitudenwechsel sowie typische Spontanentladungen wie bei Tetanie festzustellen waren, wurde angenommen, daß der Sitz der Störungen im distalen Nerven zu finden sei.

1966 erwähnten MATTHEWS fünf Fälle von fazialer Myokymie, die zum Teil auf eine multiple Sklerose zurückgeführt wurden, sonst jedoch nicht erklärbar waren. Im EMG waren eine intensive Spontanaktivität, sowie gelegentlich rhythmische Entladungen vorhanden.

1967 beschrieben GREENHOUSE, BICKNELL, PESCH und SEELINGER zwei weitere Patienten mit Myotonie, Myokymie, Hyperhidrose und Muskelschwäche. Ein Patient hatte schmerzhafte Spasmen, Muskelzuckungen und eine Perkussionsmyotonie aufzuweisen, und im EMG war eine konstante Ruheaktivität vorhanden. Der andere Patient hatte neben Schweißausbrüchen, Muskelbewegungen und Zuckungen ein unauffälliges EMG. Die Autoren diskutierten den Sitz der Schädigung und meinten, daß die Myokymie und die Hyperhidrose für eine Schädigung des peripheren Nerven sprächen.

MERTENS und RICKER (1968) veröffentlichten einen Fall von "Stiff-man-Syndrom", das 1936 von MOERSCH und WOLTMAN anhand von 14 Patienten mit progredienter Muskelsteifheit und schmerzhaften Muskelspasmen beschrieben wurde. Es wird eine 4o-jährige Frau vorgestellt, die nach einem Infekt Schmerzen und Muskelverspannungen bei aktiver Erregung bekam sowie vermehrtes Schwitzen aufwies. Die Muskeln hypertrophierten. Die Verspannung nahm bei äußeren Reizen deutlich zu. In Narkose waren die Muskeln entspannt, auch unter Lumbalanästhesie erschlaffte die Muskulatur. Succinylcholin blieb ohne Wirkung. Auch die Blockade des peripheren Nerven ließ den Muskel erschlaffen. Im EMG war eine pathologische Überdauerungsaktion nach Willküraktivität vorhanden, bei Entspannung erlosch die Aktivität. Valium® und Lioresal® hatten einen positiven Einfluß auf die Erkrankung. Da die Gamma-Efferenz im Schlaf geringer, bei Reizen aber gesteigert ist, die Gamma-Fasern durch Procain zuerst beeinflußt werden und auf Antispastika reagieren, ist anzunehmen, daß der Sitz der Schädigung im Gamma-Motoneuron (Spindelapparat) zu suchen ist. Die Autoren grenzen das "Stiff-man-Syndrom" von der Neuromyotonie ab. Bei der Neuromyotonie ist nach der Meinung von MERTENS und RICKER eine Übererregbarkeit der distalen Verzweigung der Alpha-Motoneurone vorhanden.

1972 erschien ein Fallbericht von WILLIAMSON und BROOKE über einen 25-jährigen Patienten, der nach Alkoholmißbrauch eine Schwäche in beiden Beinen und nachfolgende Myokymie aufwies. Im EMG waren spontane Entladungen von Aktionspotentialen der motorischen Einheiten vorhanden. Interessanter war die Muskelbiopsie: Unter PAS-Färbung waren die Fasern des Typ II von Glykogen entleert. Klinisch besserte sich das Bild innerhalb von drei Tagen.

Differentialdiagnostisch ist weiterhin das McARDLE-Syndrom zu erwähnen. Beim McARDLE-Syndrom tritt eine Muskelverspannung nach Übung auf und auch bei passiver Extension der Muskeln werden schmerzhafte Verspannungen beobachtet. Im EMG ist keine Ruheaktivität vorhanden. Eine Stoffwechselstörung und zwar ein Mangel an Phosphorylase, ein Defekt in der Glykolyse, liegt diesem Krankheitsbild zugrunde.

## III. E I G E N E  U N T E R S U C H U N G E N

### 1. Anamnese und internistische Befunde

Als kasuistischen Beitrag zum Neuromyotoniesyndrom möchten wir die Krankengeschichte einer 1898 geborenen Patientin, Selma L., Krankenblatt-Nr. 2471/71, mitteilen, die mit 73 Jahren 1971 unter der Einweisungsdiagnose "Rheuma und schwere Gefäßstörungen" in die Schloßpark-Klinik Berlin-Charlottenburg aufgenommen worden war.

Familien-Anamnese:
In der Familie seien keine Erb-oder Nervenkrankheiten bekannt, gab die Patientin an.

Eigene Anamnese:
Kinderkrankheiten: Diphtherie, Masern und Parotitis epidemica, sonst angeblich nie ernstlich krank gewesen.
In den letzten Jahren Wirbelsäulenbeschwerden, oft dicke Beine und Luftnot bei Belastung.
Ein Jahr vor der Aufnahme sei sie mehrmals umgefallen.

Jetzige Anamnese(bei der ersten Krankenhausaufnahme):
Seit mehreren Wochen Schmerzen und Versteifung in den Händen mit Verdickung und ebenfalls Schmerzen in Mittelfüßen und Schienbeinen bemerkt. Gewichtsabnahme von 2o Pfund in einem halben Jahr.

Internistischer Aufnahmestatus:

72-jährige Patientin in ausreichendem Ernährungszustand und reduziertem Allgemeinzustand mit deutlichen Zeichen kardialer Insuffizienz. Tiefstehende Lungengrenzen wie bei Emphysem. Schwellung und schmerzhafte Bewegungseinschränkung der Fingergrundgelenke rechts mehr als links sowie der Hand- und Fußgelenke, außerdem treten bei aktiver Bewegung Muskelversteifungen auf. Druckschmerz an der BWS. Die Muskelkraft scheint nicht herabgesetzt, die Muskeleigenreflexe sind rechts und links seitengleich gut auslösbar, keine Sensibilitätsstörungen, keine Pyramidenbahnzeichen.

Vorläufige Diagnose: Herzinsuffizienz; primär chronische Polyarthritis; Harnwegsinfekt.

Die Patientin wurde vom 27.9. bis 1.12.1971 auf der Inneren Abteilung behandelt. Die Symptome der Herzinsuffizienz bildeten sich nach Digitalisierung und Furosemid-Gaben zurück. Wegen des Gewichtsverlustes wurde eine Tumorsuche durchgeführt, die jedoch keine Zeichen für einen malignen Prozeß ergab. Serologisch wurde kein Anhalt für eine primär chronische Polyarthritis gefunden.

Histologie des Haut- und Muskelprobeexzisats vom 29.1o. 1971: Zwei kleine Muskelgewebsstücke aus quergestreiften Muskelfasern mit intaktem Aufbau. Entzündliche Phänomene sind weder am Muskelgewebe noch am Interstitium noch am Gefäßapparat festzustellen. Ein Gewebsstück der äußeren Haut zeigt eine schmale Epidermis, deutliche subepidermale kollagene Schichtverbreiterungen mit perivaskulären lymphoplasmozellulären Infiltrationen. Die Epidermis wirkt fast atrophisch. Der Befund sei nach Ansicht des Pathologen verdächtig auf eine Sklerodermie.
Der klinische Befund sprach nicht für diese Erkrankung und auch die Röntgenaufnahme des Ösophagus zeigte keine Veränderung im Sinne einer Sklerodermie. Zum Zeitpunkt der Aufnahme bestand eine normo- bis hyperchrome Anämie mit erhöhtem Eisenspiegel. Es waren Werte bis 2,37 Mill. Erythrozyten und 8,6 g% Hämoglobin vorhanden. Der Eisenspiegel lag bei 133 $\gamma$%. Das Sternalpunktat ergab keinen Hinweis auf eine perniziöse Anämie. Therapieversuche mit Vitamin B12 und Folsäure waren wirkungslos.
Die Ursache der Anämie war wahrscheinlich die pyelonephritischen Schrumpfnieren, die durch das i.v.Pyelogramm,den zeitweise pathologischen Urinbefund und die schlechte Konzentration beim Vollhard'schen Versuch diagnostiziert wurden.
Weitere Laboruntersuchungen: Blutzuckerwerte, Elektrolyte wie Natrium, Kalium, Chlorid und Calcium im Serum, Bilirubin im Serum, Transaminasen wie SGOT und SGPT ferner CPK, LDH, alkalische Phosphatase und die Werte für Harnsäure und Cholesterin im Serum lagen im Normbereich.
Elektrophorese: Albumine im Normbereich, $\alpha$-Globuline mit 5,o und 12,o gering, $\gamma$-Globuline mit 19,5 rel.% ebenfalls gering vermehrt.
Serologie: Rheumafaktoren negativ; LE-Faktoren negativ. Jedoch Hinweis auf zelluläre Immunopathie durch vermehrten Complementverbrauch.

Augenärztliche Untersuchung vom 3.11.1971: Kein pathologischer Befund. Im Fundus arteriosklerotisch bedingte Veränderungen. (Abb.1).

Abb.1: Die Patientin zu Beginn der Behandlung auf der Neurologischen Abteilung.

Die Patientin wurde von internistischer Seite mit Digitalis-Präparaten, Vitamin B-Komplex, Antirheumatika, durchblutungsfördernden Medikamenten, ferner Vitamin B 12, Folsäure und Gestagenen sowie Chloroquin ohne wesentlichen Erfolg behandelt.
Wegen der Muskelversteifungen wurde die Patientin am 8.1o.1971 dem Neurologen vorgestellt. Dieser fand eine Versteifung der Kleinfingergelenke mit schmerzhafter Bewegungseinschränkung. Die Muskelpolster im Bereich der Unterarmstrecker waren sehr deutlich vorhanden und hart, die Armreflexe waren seitengleich auslösbar. Bei Fußbewegungen kam es zu Muskelspasmen der Wadenmuskulatur mit Spitzfußstellung. Die Quadrizepsreflexe waren seitengleich auslösbar, die Trizeps-Surae-Reflexe waren nicht auszulösen. Keine pathologischen Reflexe. Keine sichere Tonuserhöhung. Es bestanden Faszikulationen am Schultergürtel, an den Unterschenkeln und Händen. Die allgemeine Muskelkraft war vermindert, die Muskulatur war z.T.brettartig verhärtet. Keine Perkussionsmyotonie. Aufgrund der EMG-Befunde, die später geschildert werden, wurde der Verdacht auf eine Neuromyotonie geäußert und ab 2.11.1971 Diphenylhydantoin in der Dosis von 4 x loo mg/Tag verordnet. Zur weiteren Abklärung des Krankheitsbildes wurde die Pat.am 1.12.71 auf die Neurologische Abteilung der Schloßpark-Klinik Berlin-Charlottenburg verlegt.

III. 2. Neurologische Anamnese und Untersuchungsbefunde:

Seit April 1971 seien Schwellung der beiden Unterschenkel und Füße, Schmerzen und Krämpfe nach wenigen Minuten Gehstrecke aufgetreten. Eine Zunahme der Beschwerden ab Sommer 1971 besonders in Händen und Armen wird angegeben. In den Waden habe die Patientin das Gefühl, als ob die Muskeln sich versteifen würden. Auch beobachtete sie ein Dickerwerden der Muskulatur, lokalisiert an Unterarmen und Unterschenkeln besonders distal.
In der Klinik nach Aufnahme auf die Innere Abteilung seien krampfartige Schmerzen, die fast zur Gehunfähigkeit führten, aufgetreten. Unter Diphenylhydantoin-Medikation trat zunächst Besserung, dann unter Reduzierung eine deutliche Zunahme der Verspannungen und Muskelverkrampfungen auf. Nach Erhöhung der Dosis und zusätzlicher intramuskulärer Gabe wiederum schlagartige Änderung im Sinne einer deutlichen Verbesserung.
Wegen Schmierblutungen aus dem Genitale wurde die Patientin im Dezember 1971 für 14 Tage in die Frauen-Klinik zur diagnostischen Abrasio verlegt. Es wurde ein funktionsloses Endometrium festgestellt, kein Anhalt für ein Corpus-Carcinom.
Die Patientin wurde bis zum 26.1.1972 auf der Neurologischen Abteilung stationär behandelt. Mit 4 x 100 mg Diphenylhydantoin gingen allmählich die Schmerzen zurück und die Muskulatur lockerte sich. Nach Absetzen des Medikamentes zu diagnostischen Zwecken nahmen die Beschwerden wieder deutlich zu, nach erneuter Gabe trat wiederum eine Besserung ein.
In der Zeit vom 7.Juni 1972 bis 22.Juni 1972 wurde Frau L. erneut stationär behandelt. Sie gab an, sich drei Wochen nach der Entlassung wohlgefühlt zu haben, dann seien die Muskelverkrampfungen wieder stärker geworden, besonders im Bereich der Unterschenkel und der Unterarme, das Aufstehen sei kaum möglich gewesen. Die Patientin setzte in der Meinung, daß das Diphenylhydantoin nicht mehr wirke, das Zentropil® ab und es kam nach fünf Tagen zu einer akuten Verschlechterung der Symptome. Es traten wieder Muskelverspannungen der Extremitäten und stärkste Gehbeschwerden auf. Bei der neurologischen Untersuchung nach der erneuten Aufnahme wurde an den Hirnnerven kein pathologischer Befund festgestellt. Es war eine mäßige Muskelverspannung im Bereich der Unterarme und Unterschenkel vorhanden, eine Auftreibung der Fingergelenke, Faustschluß rechts war nicht möglich, links nur unter Schmerzen. Ferner fand sich eine geringe Spitzfußstellung und der Hackengang war unmöglich.

Schmerzen bestanden in den Muskeln aller Extremitäten. Muskeldehnungsreflexe rechts = links auslösbar, bis auf nicht auslösbare Trizeps-Surae-Reflexe bds. Bauchdeckenreflexe in allen Segmenten auslösbar. Keine Pyramidenbahnzeichen, keine Sensibilitätsstörungen. Koordinationsversuche, FNV und KHV bds. sicher. Mäßige Dysdiadochokinese bds., Romberg'scher Versuch sehr unsicher, ohne Seitenhinweise. Treppensteigen war aufwärts schlechter als abwärts. Sprache und Vegetativum unauffällig.
Schon nach Injektion von 1 Amp.Diphenylhydantoin trat eine Befundbesserung auf, die unter diesem Mittel jedoch nicht konstant blieb, so daß ab 13.Juni 1972 auf 4 x 100 mg Carbamazepin (Tegretal®) übergegangen wurde, wodurch subjektives Wohlbefinden herbeigeführt wurde und objektiv die Muskelverspannungen deutlich zurück - gingen.

Die Lumbalpunktion erbrachte keine pathologischen Werte. Nach i.v.Injektion von 0,5 g Epontol® mit kurzfristiger Bewußtseinsausschaltung der Patientin trat keine Änderung der Muskelverspannung auf. Auch im Schlaf der Patientin ergab die Beobachtung kein Nachlassen der Muskelkontraktion. Die Patientin konnte in gebessertem Befinden mit der Maßgabe, das Tegretal® regelmäßig einzunehmen, entlassen werden.

Ergebnisse der ambulant durchgeführten Muskelbiopsie vom 16.März 1973:

Lichtmikroskopische Untersuchung im Institut für Neuropathologie des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin (Prof.Dr.J.Cervos-Navarro):
Spindelförmiges Hautstück: Cutis und Subcutis ohne pathologischen Befund.
Muskelstückchen: Quergestreifte Muskulatur ohne morphologische Veränderungen. Normale Aktivität und Verteilung der DPN-Reduktase, normaler typenspezifischer Gehalt an Neutralfett, hochgradig verminderte, aber typenunterschiedliche Aktivität der Phosphorylase. Gleichmäßig starke Aktivität in allen Muskelfasern der ATPase bei pH 9 und 4,4.
Diagnose: Quergestreifter Muskel ohne morphologische Veränderungen. Veränderungen des Enzymmusters (ähnlich, aber nicht identisch denen, die BLACK u.a.1972 beschrieben).
Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung fand sich ebenfalls kein pathologischer morphologischer Befund.

III. 3. Elektromyographie-Befunde

Es wurden bei der Patientin sechs eingehende elektromyographische Untersuchungen durchgeführt. Vor Beginn der Therapie mit Zentropil® wurde am 25.Oktober 1971 ein EMG mit konzentrischen Nadelelektroden vom M.tibialis anterior rechts (s.Abb.2), M.quadrizeps rechts und M.brachioradialis links abgeleitet. In allen Muskeln zeigte sich eine Ruhe - aktivität mit hoher Entladungsfrequenz (gelichtetes Interferenzmuster), häufig traten salvenartige Spontanentladungen auf. Myotonische Entladungsschauer wurden nicht regi - striert. Auffällig waren kurze Einzelaktionspotentiale ( M.quadrizeps, EAP 9 msec - normal nach BUCHTHAL 14,3 msec). Die motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten des N.ulnaris lagen mit 57 m/sec, des N.medianus mit 45 m/sec und des N.peronaeus mit 51 m/sec im Normbereich.

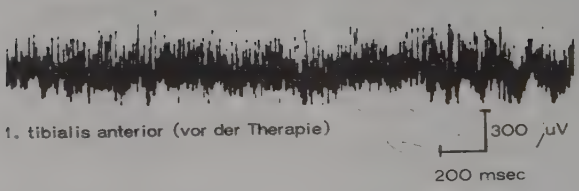



Abb.2 Elektromyogramm vom 25.1o.1971.
Ableitung vom M.tibialis anterior rechts in Ruhe - vor der Therapie mit Diphenylhydantoin.

In den weiteren Elektromyogrammen unter Therapie zunächst mit 4 x 100 mg Diphenylhydantoin, die mit konzentrischen Nadelelektroden von den Muskeln M.tibialis anterior rechts, M.quadrizeps rechts, von der Streckergruppe des linken Unterarmes und den Antagonisten, der Beugergruppe des linken Unterarmes sowie der Strecker- und Beugergruppe des rechten Unterarmes abgeleitet wurden, konnte wiederum eine - wenn auch geminderte-Ruheaktivität, die als Daueraktivität imponierte, registriert werden. Die bei bester Entspannung vorhandene Ruheaktivität überwog weder bei den Agonisten noch bei den Antagonisten, die Entladungsfrequenz war hoch (Gelichtete Interferenzmuster mit verminderter Amplitudenhöhe). Auffällig waren wiederum die gelegentlich gruppenförmig auftretenden spontanen Aktionspotentiale in Form von Doublets, Triplets oder Multiplets. Die Dauer der Einzelaktionspotentiale war allgemein auf 7-8 msec verkürzt, Denervierungspotentiale wurden nicht gefunden, myotone Entladungsschauer konnten nicht festgestellt werden. Nach Willküraktivität trat eine deutliche Nachaktivität auf. Nicht immer reproduzierbar war nach Unterbrechung der Willkürinnervation für 40-60 msec vor Einsetzen der Nachaktivität eine Entladungspause vorhanden. Auffällig war das Fehlen der antagonistischen Hemmung. Nach Gabe von 5 ml Diphenylhydantoin i.v. nach vorheriger 5-tägiger Medikationspause wurde die Entladungsfrequenz geringer, die Einzelaktionspotentiale wurden länger, jedoch bestand weiterhin die Daueraktivität.
Nach Umsetzen auf Carbamazepin und späterer Kombination mit Diphenylhydantoin wurden weitere Elektromyogramme vom M.peronaeus long. rechts und von den Extensoren der rechten Hand abgeleitet. Auch jetzt war weiterhin in Ruhe die Daueraktivität, wenn auch gemindert, vorhanden. Leichte Berührung der Hand führte zu einer Erhöhung der Aktivität. Weiter deutlich ausgeprägt waren Multiplets, Doublets und Triplets.

Im Zusammenhang mit der Ableitung des Elektromyogramms wurden folgende zusätzliche Untersuchungen gemacht:

1. Blockade des peripheren Nerven

Anästhesie des N.femoralis rechts mit lo ccm 1%iger Xylocain®-Lösung. Klinisch verschwand der Quadrizepsreflex, es kam zur Parese des M.quadrizeps femoris rechts und einer Analgesie im Bereich des N.saphenus rechts. Im Elektromyogramm trat eine elektrische Stille ein. Zum Zeitpunkt der Untersuchung (11.November 1971) hatte die Patientin schon 14 Tage lang 4 x loo mg Diphenylhydantoin erhalten. Eine Blockierung des N.peronaeus rechts mit lo ml 1%igem Xylocain® zu einem späteren Zeitpunkt, die einen deutlichen motorischen und sensiblen Effekt ergab, führte im EMG wieder zum Aufhören der Daueraktivität (16.März 1973). Eine Blockade des N.radialis rechts mit 8 ccm 1%igem Xylocain® ließ bei nur mäßigem motorischen Effekt die Daueraktivität etwas geringer werden, die Triplets wurden anfangs häufiger, traten später in gleichem Maße wie vorher auf. Bei der elektrischen Stille im EMG, die ca. 8-15 min nach Einsetzen der Nervenblockade anhielt, verschwanden zuerst die Muskelaktionspotentiale, und die abnormen Muskelentladungen in Form von Doublets, Triplets und Multiplets überdauerten noch ca. 1-2 Minuten. Diese Mehrfachentladungen traten auch im EMG bereits wieder auf vor erneutem Einsetzen der Daueraktivität; diese setzte wieder ein, obwohl klinisch noch die Muskelparese infolge der Nervenblockade bestand (s.Abb.3).

2. Lokalanästhesie der Muskeln

Infiltration der Streckmuskulatur des Unterarmes rechts mit 1%igem Xylocain®. Die Ableitung des Elektromyogramms in diesem Bereich ergab ein allmähliches Verschwinden der Daueraktivität, die Multiplets und Triplets gingen eben - falls zurück, nach 5 Minuten herrschte völlige elektrische Stille.

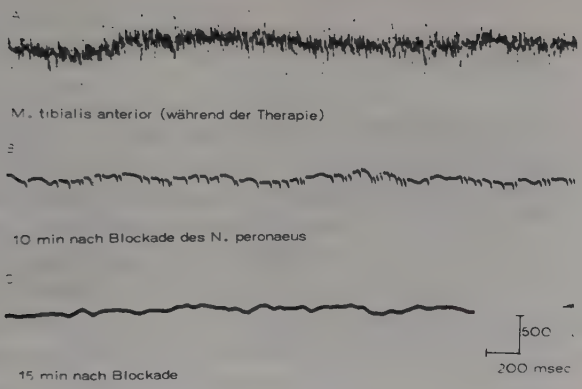



Abb.3 A) EMG vom M.tibialis anterior re. in Ruhe unter der Behandlung mit Diphenylhydantoin.
B) u.C) Blockade des N.peronaeus re. mit Lidocain: Verschwinden der Daueraktivität in Ruhe.

3. Elektromyogramm-Ableitung unter Anlegen einer Ischämie: Nach einer Minute Ischämie Auftreten vermehrter Daueraktivität,nach Lösen der Ischämie von 3 Minuten wurde die Daueraktivität wesentlich geringer, die Triplets traten sporadisch auf, nahmen dann allmählich zu, erst nachfolgend trat wieder eine Zunahme der Daueraktivität ein.

4. Verhalten des Muskels unter Spinalanästhesie: Nach typischer Spinalanästhesie mit Xylocain®trat eine komplette Analgesie vom 8.Thorakalsegment abwärts auf. Eine Willkürbewegung der unteren Extremitäten war nicht mehr möglich. Die Ableitung vom M.tibialis anterior, M.gastrocnemius rechts ergab weiter unverändertes Bestehen der Daueraktivität in Form eines gelichteten Interferenzmusters. Es traten ebenfalls weiterhin Doublets und Multiplets auf.

Die Reizstromdiagnostik ergab von den Muskeln der Unterarme, der Hände und Unterschenkel Chronaxiewerte zwischen o,o5 und o,5 msec. Die Reizzeit/Reizstärke-Kurven lagen im Normbereich. Eine myotone Reaktion war nicht auszulösen.

III. 4.Krankheitsverlauf

Die Patientin war am 7.Juni 1972 wieder auf der Neurologischen Abteilung der Schloßpark-Klinik Berlin aufgenommen worden, weil eine akute Verschlechterung nach Absetzen des Diphenylhydantoins aufgetreten war. Nach Gabe von einer Amp.Phenhydan®iv. besserte sich die Muskelverkrampfung. Während dieses Aufenthaltes wurde eine Kurz-Allgemeinnarkose mit o,5 g Epontol® versucht. Es trat keine Änderung der Muskelverspannung auf.
Die Patientin wurde mit 4 x loo mg Carbamazepin nach Hause entlassen. Kurz nach der Entlassung bekam Frau L. vorübergehend vom Hausarzt kein Tegretal® mehr, sofort traten die Beschwerden wieder verstärkt auf. Der positive Effekt des Carbamazepin hielt knapp ein halbes Jahr an, danach trat besonders morgens eine Verstärkung der Muskelverspannung auf, die Muskelverhärtungen waren im Bereich der Oberschenkel und Beugeseiten der Unterarme ausgeprägt. Zum Tegretal® wurde nun Zentropil® zusätzlich verordnet und - um die morgendlichen Beschwerden zu lindern - wurde eine zusätzliche Dosis von 2oo mg Carbamazepin in der Nacht verordnet. Die Patientin wies unter dieser Medikation lebhafte Muskeldehnungsreflexe auf, es war noch ein leichter Spitzfußgang vorhanden, die Motilität der Muskulatut war passiv frei, aktiv nur mäßig eingeschränkt, die Bewegung war lockerer, die grobe Kraft war rechts und links erhalten. Der Tonus war besonders an den Beinen erhöht. Weiter wurde ein Faszikulieren an den Waden, Oberschenkeln und Schultern beobachtet.
Im weiteren Verlauf wurde trotz gleichbleibender Medikation ein sehr wechselhaftes Befinden von der Pat. angegeben. Husten oder Schluckbeschwerden, Schweißausbrüche oder Muskelkrämpfe traten bei der Pat. auch im Verlauf nicht auf. Sie beklagte weiterhin die Schwäche der Muskulatur, die Steifheit besonders bei den ersten Bewegungen, danach würde sich die Muskulatur merklich lockern.
Im Juni 1974 wurde versucht, das Diphenylhydantoin und das Tegretal® auf je 2 x loo mg zu reduzieren. Unter dieser Medikation verschlechterte sich der Zustand vorübergehend. Kontrollen des Blutbildes erbrachten einen Hb-Wert von 72%, 3,5 Mill.Erythrozyten, 6 loo Leukozyten. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit betrug 2/5 mm n.W.
Seit Ende 1974 ist das Befinden der Pat. besser trotz leichter Schwankungen, die Dosierung beträgt weiterhin 2oo mg Zentropil® und 2oo mg Carbamazepin/die (1.Juli 1975).

# IV. DISKUSSION

## 1. Erörterung der Pathogenese

Die Ätiologie der myotonen Reaktion (Nachdauer der Muskelkontraktion nach Willkürinnervation und direkter faradischer Reizung des Muskels, Auslösung einer umschriebenen Muskelkontraktion durch Perkussionsreiz ) wurde in der Literatur häufig diskutiert. LANDAU (1952) nahm wegen des Vorkommens der Myotonie auch im denervierten Muskel eine hyperirritable Muskelfaser an. E.KUHN erwähnt 1966, daß die Pathogenese der Myotonie noch unklar sei. Die Stabilisierung der zytoplasmatischen Muskelmembran müsse als nicht vollkommen angesehen werden. MUNSAT stellte 1967 den Gegensatz zur Myasthenie heraus und erwähnte, daß eventuell eine Zunahme des extrazellulären Kaliums und/oder eine Abnahme des intrazellulären Kaliums eine Entladungsbereitschaft der Muskelmembran bedingen würden und somit eine Myotonie. Er beobachtete auch, daß Diphenylhydantoin eine positive Wirkung auf die Myotonie habe. Diese Substanz stabilisiere vermutlich die myotone Muskelmembran durch Abnahme des intrazellulären Natriums.

Von der Analyse der Diphenylhydantoin-Wirkung versprach man sich Hinweise auf die Pathogenese des myotonischen Syndroms. Die Diphenylhydantoin-Wirkung auf Nerv und Muskel wurde auch schon früher in der Literatur erörtert. 1948 beschrieben WOODBURY und Mitarb., daß die antikonvulsive Wirkung des Diphenylhydantoin durch die Reduktion der Konzentration des intrazellulären Natriums in den Gehirnzellen, also durch eine Zunahme des Natriumausstroms ( einer aktivierten Pumpe ) zu erklären sei. MORELL und Mitarb.(1958) untersuchten den Effekt von Diphenylhydantoin am peripheren Nerven ( Versuche am Nerv-Muskel-Präparat von 48 Ratten ). Die Gabe dieser Substanz erzeugte eine Zunahme der Schwelle des Nerven bezüglich elektrischer Stimulation, eine Abnahme der Spike-Amplitude, eine Verlängerung der synaptischen Verzögerung und Leitungszeit und ein Verschwinden der Rebound-Spikes, die bei langdauernden Reizen durch synchronisierte Entladung

einer großen Gruppe von A-Fasern auftreten.

1966 stellten NORRIS und Mitarb. aufgrund von klinischen Studien und Versuchen am Nervmuskelpräparat von Ratten fest, daß Diphenylhydantoin eine Ermüdung auch nach tetanischer Stimulation erzeuge, die Curare-Wirkung potenziere und an den Endplattenrezeptoren in kleinen Dosen blockierend und in großen Dosen depolarisierend wirke. LOVELACE und HORWITZ (1968) beschrieben eine periphere Neuropathie bei Langzeit-Diphenylhydantoin-Therapie, die sich durch Fehlen der Muskeleigenreflexe zeigte. Die Nervenleitgeschwindigkeit war bei 12 von 2o Patienten verlängert und im Elektromyogramm waren Zeichen einer Denervation vorhanden. Es wurde diskutiert, ob eine segmentale Demyelinisation die Neuropathie verursache.

Die zitierten Untersuchungen ergeben, daß Diphenylhydantoin eine ausgeprägte Wirkung auf den peripheren Nerven im Sinne einer Zunahme der Schwelle für Reize hat, eine Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit bewirkt und eine blockierende Wirkung auf den neuromuskulären Übergang haben kann.

Die Wirkung von Carbamazepin (Tegretal®) wurde ebenfalls mehrmals untersucht. 1963 beschrieb BLOM anhand der Behandlungserfolgte dieser Substanz beim Tic douloureux, daß Carbamazepin einen dämpfenden Effekt auf polysynaptische, besonders bulbäre und spinale Reflexe habe.
1968 bestätigten KILLIAN und FROMM den günstigen Effekt von Carbamazepin bei Trigeminusneuralgie und erklärten ihn ebenfalls mit der Wirkung der Substanz auf polysynaptische Reflexe und der Erniedrigung der synaptischen Transmission. Ferner wurde eine Wirkung auf das Vestibularorgan und auf das Überleitungssystem des Herzens im Sinne einer Bradykardie beobachtet.
Die günstige Wirkung des Diphenylhydantoin und des Carbamazepin beim Neuromyotomiesyndrom sowie der von den meisten Autoren hervorgehobene Einfluß des Curare auf die Daueraktivität weisen auf eine Störung des peripheren Nerven hin.

Bei der Myotonia congenita läßt vor allem die fehlende Curare-Wirkung eine Störung der Stabilisierung der zytoplasmatischen Muskelmembran annehmen. Zentrale Einflüsse bei der Myotonie werden ebenfalls diskutiert; JUSIC und STIMAC (1972) nehmen an, daß die prolongierte simultane Innervation, d.h. die gestörte reziproke Innervation die myotone Bewegungshemmung mitbedingen. Hinzuweisen ist darauf, daß die Myotonia congenita sich weiterhin unterscheidet durch eine Hypertrophie der Muskelfasern, durch ein in Entspannung weitgehend elektrisch stilles Elektromyogramm, durch myotone Schauer bei der Perkussion und Nadelinsertion, durch Nichtvorhandensein von Faszikulieren und Myokymien, Sprach-, Schluck- und Atemstörungen und durch genetische Faktoren.

Die mögliche Pathogenese der von ISAACS 1961 beschriebenen Erkrankung, die im deutschsprachigen Raum als Neuromyotonie bezeichnet wird, wurde in den Fallmitteilungen dieses Krankheitsbildes von einigen Autoren diskutiert. ISAACS selbst beschrieb 1961 und 1967, daß der Sitz der Erkrankung in den Endverzweigungen des peripheren Nerven oder dem neuromuskulären Übergang zu finden sei und daß eine Störung der Muskel - zellmembran nicht vorliegen könne, da die Wirksamkeit von Curare sogar erhöht sei. Wahrscheinlich sei die Störung Folge einer abnormen Entladung des terminalen Netzwerkes des Motoneurons oder des neuromuskulären Übergang mit antidromer Ausbreitung und nachfolgender Faszikulation. Der positive Effekt von Hydantoin weise auf Störungen der neuronalen Entladung hin, möglicherweise handele es sich um eine abnorme Freisetzung von Azetylcholin an den terminalen motorischen Nervenfasern und um eine Störung in der postsynaptischen Membran.
MERTENS und ZSCHOCKE (1965) nahmen an, daß der Ursprung der Erkrankung proximal des postsynaptischen Endplattenabschnittes (siehe Curare-Wirkung) und distal des intraspinalen Abschnitts des Motoneurons (siehe Wirkungslosigkeit der Spinalanästhesie ) liegen müsse. Der positive Diphenylhydan - toin - und Carbamazepin - Effekt spreche ebenfalls

für eine neurogene Störung. Ein Anhalt für eine Stoffwechselerkrankung oder Enzymopathie lasse sich nicht finden, und der Verlauf erinnere an eine sog."Kollagenose".

SIGWALD und Mitarb.(1966) vermuteten eine essentielle Störung, die oberhalb des neuronalen Netzwerkes zu liegen scheint, da kein Unterschied zur Willkürinnervation vorhanden sei. 1971 fragten sie sich anhand der Literatur, ob die Störung post- oder präsynaptisch verursacht werde und meinten, daß möglicherweise oberhalb und unterhalb des terminalen Netzwerkes wechselnde Einflüsse vorhanden seien. Eine anormal verstärkt verlängerte Freisetzung von Azetylcholin mit einer Überfunktion der terminalen Nervenendigungen und nachfolgender Störung der Muskelmembran, die ein gegensätzliches Verhalten als das bei der Myasthenie darstellt, wurde für wahrscheinlich gehalten.
BADY und Mitarb.(1969) gingen von einer Beeinträchtigung im terminalen Teil des Alpha-Motoneurons aus und diskutierten eine mögliche Störung der Funktionen der Gamma-Faser.

GARDNER-MEDWIN und Mitarb.(1969) erörterten, ob die meist vorhandene Hyperhidrose bei diesem Krankheitsbild durch Hyperaktivität der sudomotorischen Nervenfasern bedingt sei. Sie meinten, für die präsynaptische Störung bei dieser Erkrankung spreche, daß Diphenylhydantoin als Stabilisator der neuronalen Membran einen günstigen Effekt habe. Die Muskelmembran könne aber auch abnorm sensibel gegen Azetylcholin sein und Diphenylhydantoin würde durch seinen muskelmembranstabilisierenden Effekt wirken, und man könne somit annehmen, daß die pathologischen Prozesse postsynaptisch liegen könnten.
1969 sprachen HUGHES und Mitarb. und ebenfalls 1969 KAESER und Mitarb. ebenso wie schon MERTENS und ZSCHOCKE 1965 von einer Störung im distalen Teil des peripheren motorischen Neurons.

197o diskutierten WALLIS und Mitarb. die Ätiologie der Erkrankung und meinten, daß die Kombination von normalen und kurzen Einzelaktionspotentialen im Elektromyogramm eine auffallende Ähnlichkeit mit dem Faszikulations-EMG, das durch Neostigmin hervorgerufen werde, aufweise und einen Hinweis auf eine Schädigung der Motoneuronendigungen gebe. Die terminalen Nervenendigungen ohne Myelin seien besonders empfindlich für Dysfunktionen. Einen weiteren Hinweis ergeben auch die unterschiedlichen Befunde bei der Blockade des N.ulnaris an Ellenbogen und Handgelenk. Die Blockade am Ellenbogen hatte die Potentiale um ca. die Hälfte und die Nervenblockade am Handgelenk um das Zehnfache reduziert. Dieses Ergebnis ließ vermuten, daß ein signifikanter Anteil der Spontanaktivität aus dem Teil des peripheren Nerven zwischen den beiden Blockadeorten entspringe. Die Exposition unter 2,4 Dichlorphenoxyessigsäure weise weiter darauf hin, daß eine periphere Nervenschädigung vorhanden sei, denn diese chemische Substanz bedingte eine periphere Neuropathie und ein myotones Syndrom.
BLACK und Mitarb.(1972) gingen davon aus, daß das Syndrom seinen Ursprung im peripheren Nerven habe und sie erwähnten, daß der bei ihrem Patienten gefundene DDT-Metabolit wiederholte Entladungen von Nervenfasern in vitro, Muskelzuckungen und eine erhöhte Erregbarkeit der Nerven hervorrufen könne. 1972 diskutierten WELCH und Mitarb. auch eine erhöhte Erregbarkeit des peripheren Nerven als Ursache des Neuromyotoniesyndroms. Es sei jedoch nicht überzeugend auszumachen, ob die Störung in einem proximalen oder distalen Segment des peripheren Nerven oder im neuromuskulären Übergang liege.

Überwiegend wird demnach davon ausgegangen, daß die beschriebene Erkrankung auf einer Schädigung des peripheren Nerven beruhe, wahrscheinlich im distalen markscheidenfreien Anteil desselben und auf einer zusätzlichen abnormen Freisetzung des Azetylcholin am neuromuskulären Übergang.

## IV. 2. Ergebnisse beim eigenen Krankheitsfall

Bemerkenswert ist, daß unsere Patientin erst mit 73 Jahren die Symptome einer Neuromyotonie bekam und sich jetzt bereits im 77.Lebensjahr befindet. Der älteste, bisher erwähnte Kranke war ein bei Beginn der Erkrankung 53 Jahre alter Patient. Auffällig ist weiterhin, daß unsere Patientin keine Hyperhidrosis aufwies, keinen Husten und keine Schluckbeschwerden zu beklagen hatte ( bezüglich der einzelnen Ergebnisse siehe Tab.1 ).
Die Elektromyographiebefunde stimmen mit denen der anderen erwähnten Arbeiten überein; das Persistieren der Symptomatik bei Narkose und unter Lumbalanästhesie wurde ebenfalls von den anderen Autoren beschrieben. Die periphere Nervenblockade zeigte nach den Literaturangaben in sechs von sieben untersuchten Fällen keinen Einfluß auf die elektrische Daueraktivität, nur in einem von WALLIS und Mitarb.197o beschriebenen Fall war eine mäßig verminderte Wirkung auf die Daueraktivität vorhanden. Abweichend von diesen Ergebnissen zeigte in unserem Fall die Anästhesie des N.femoralis und des N.peronaeus einen deutlich vermindernden Effekt auf die Daueraktivität, diese war im EMG für einige Zeit nicht mehr nachweisbar, wie in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben. Bei Wiedereintreten der Spontanaktivität nach einer Pause von 6 bis 8 Minuten kamen zuerst Doublets und Triplets, nach weiteren 3 bis 4 Minuten die anderen Muskelaktionspotentiale zum Vorschein. Bei einer unvollständigen Blockade des N.radialis nahm die Daueraktivität nur wenig ab, jedoch waren vor allem die Triplets weiterhin nachweisbar.
Trotz der Unterschiede zu den Untersuchungen der anderen Autoren ist nicht anzunehmen, daß es sich bei unserem Fall um eine andere Erkrankung, z.B. eine mehr proximal gelegene Störung wie das Stiff-man-Syndrom handeln könnte, da alle übrigen Untersuchungsergebnisse, vor allem die Daueraktivität motorischer Einheiten im Elektromyogramm in Ruhe, unter Narkose und nach Spinalanästhesie dagegen sprechen. Es ist

eher anzunehmen, daß die frühzeitig begonnene Therapie mit Diphenylhydantoin mit seiner oben beschriebenen Wirkung auf die peripheren Nerven einen Einfluß der Anästhesie auf die Daueraktivität begünstigte. Die Patientin war später nicht mehr dazu zu bewegen, die Medikation für einige Tage auszusetzen, damit wir entscheiden konnten, ob ohne gleichzeitige Gabe von Diphenylhydantoin die Anästhesie des peripheren Nerven zu einer kurzfristigen Unterbrechung der Daueraktivität führt. Die Kranke hatte das Wiederkehren der schmerzhaften Muskelversteifung nach ihrem anfangs vorgenommenem selbständigen Absetzen der Medikation in so unangenehmer Erinnerung, daß wir im Interesse der Patientin auf diesen zusätzlichen Test verzichten mußten.
Der Ischämieversuch zeigte keine wesentlichen Unterschiede zu den in anderen Arbeiten beschriebenen Befunden. Bis auf eine Veränderung des Enzymmusters ( verminderte Aktivität der Phosphorylase ) ergab die Muskelbiopsie keinen Hinweis auf histologische Veränderungen, die Kreatinphosphokinase im Serum war im Gegensatz zu den Angaben von BROSER und MERTENS und ZSCHOCKE nicht erhöht. Die auch bei unserer Patientin positive Wirkung von Diphenylhydantoin und noch mehr von Tegretal® auf das Krankheitsbild ist im Verlauf von über drei Jahren der bisherigen Beobachtungszeit wiederholt nachgewiesen worden.

Die Wirkung dieser Substanzen auf den peripheren Nerven, die in zwei Arbeiten erwähnt erhöhte Urin- und Serumkonzentration von Insektiziden, die periphere Neuropathien hervorrufen können, sowie die oben erwähnte Angabe von WALLIS und Mitarb.(197o) weisen darauf hin, daß nicht nur die terminalen Motoneuronendigungen und der neuromuskuläre Übergang, sondern auch der mehr proximale Anteil des peripheren Nerven als Ursprungsort der Spontanaktivität infrage kommen kann. Das in unserem Fall mehrmals reproduzierbare Aufhören der Daueraktivität nach peripherer Nervenblockade würde auch dafür sprechen, daß möglicherweise der Ursprungsort im proximalen Anteil des peripheren Nerven liegt.

Nach den bisherigen Veröffentlichungen wird die Läsion im distalen Bereich des peripheren Nerven angenommen. Unser Fall dagegen weist auch auf die Möglichkeit einer Schädigung in den übrigen Abschnitten der peripheren Nerven nach seinem Abgang aus dem Rückenmark hin. Wegen der zugrundeliegenden neurogenen Läsion und den einer Myotonie ähnlichen Muskelverspannungen ist durch die Bezeichnung "Neuromyotonie" von MERTENS und ZSCHOCKE das Syndrom sicher zutreffend gekennzeichnet.
In unserem Fall war kein Nachweis einer das periphere motorische Neuron schädigenden Substanz zu finden. Der Verdacht auf das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung, der durch den Hinweis des Histologen anhand der Hautbiopsie angeregt wurde, muß entfallen, da keine weiteren Hinweise dafür gefunden wurden und bei der histologischen Kontrolluntersuchung der Verdacht auf eine Sklerodermie nicht bestätigt werden konnte.
Wenn auch durch die bisherigen Fallanalysen einige pathogenetische Aspekte aufgeklärt werden konnten, bleibt doch die Ätiologie des Neuromyotoniesyndroms weiterhin offen. Weitere Fall- und Verlaufsbeobachtungen sind deshalb zur Klärung noch erforderlich.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand der Erkrankung einer 1898 geborenen Patientin an einer Neuromyotonie wird die Besonderheit des Syndroms geschildert. In der Literatur sind bisher seit 1961 19 gesicherte Fälle beschrieben worden. Aufgrund des Studiums historischer Arbeiten und neuerer Veröffentlichungen mit Krankheitsbildern ähnlicher Symptome wurde herausgearbeitet, daß die Klärung der Diagnose erst durch pharmakologische Untersuchungen und in Kombination mit der Registrierung des Elektromyogramms gelingen kann. Die oft schubweise, insgesamt jedoch chronisch progredient verlaufende Erkrankung mit distal beginnender Steifheit der Muskulatur, die bei Bewegungsbeginn am stärksten ausgeprägt ist und in Ruhe und Schlaf weiterbesteht, zeigt im Elektromyogramm eine Daueraktivität auch in Ruhe, unter Narkose und Lumbalanästhesie. Nach Gabe von Curare verschwindet die Aktivität in den meisten Fällen. Hydantoin oder Carbamazepin haben sich als die Therapeutika der Wahl erwiesen.
Unser Fall ist bemerkenswert durch das hohe Alter der Patientin bei Beginn der Erkrankung und durch die passagere Aufhebung der Daueraktivität nach peripherer Nervenblockade, was im Gegensatz zu den bisherigen Befundmitteilungen steht. Als Ursprungsort der Erkrankung sind deshalb nicht nur die distalen Endverzweigungen der motorischen Nerven, sowie die motorischen Endplatten, sondern auch proximale Teile des peripheren Nerven anzusehen. Eine Klärung der Ätiologie muß weiterhin offenbleiben. Weitere Fallberichte und Verlaufsbeobachtungen sind dazu erforderlich.

## VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BADY,B., P.F.GIRARD, S.JALLADE, L.GAILLARD
Une observation de pseudomyotonie guérie par la Carbamazepine
Rev.Neurol. 12o, 277-286 (1969)

2. BEHREND,R.Ch.
Zur Frage der erworbenen Myotonie.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 16o, 22-42 (1949)

3. BITTORF,A.
Zur Kenntnis der Muskelkrämpfe peripheren Ursprungs und verwandter Erscheinungen.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 39, 2o8-227 (191o)

4. BLACK,J.T., R.GARCIA-MULLIN, E.GOOD, S.BROWN
Muscle rigidity in a newborn due to continous peripheral nerve hyperactivity.
Arch.Neurol. 27, 413-425 (1972)

5. BLOM,S.
Tic douloureux treated with new anticonvulsant (Experiences with 632 883).
Arch.Neurol. 9, 285-29o (1963)

6. BONDOUELLE,M., P.BOUYGUES, P.CHAUMONT, M.L.STRIGLIONI
Fibrillations généralisées et myoclonies évoluant depuis plus d'un an, sans autre manifestation.
Rev.Neurol. 1o3, 16o-165 (196o)

7. BROSER,F., G.DITZEN, K.FRIEDRICH
Ergänzende elektrophysiologische Befunde bei einem Fall von Neuromyotonie.
Nervenarzt 46, 1oo-1o4 (1975)

8. BUSCAINO,G.A., O.LABIANCO, G.CARUSO

Patologia neuromuscolare insolita Nota 1; Reperti elettromiografici ed istoenzimatici muscolari in un sogetto con' sindrome di attivita muscolare continua ('neuromiotonia').

Acta Neurol. 25, 2o6-224 (197o)

9. CLAES,C.

A clinical and neurophysiological study of a mixed type of myotonia and sporadic tetany.

J.Neurol.Sci. 3, 265-283 (1966)

10. EYZAGUIRRE,C., B.P.FOLK, K.L.ZIERLER, J.LILIENTHAL jr.

Experimental myotonia and repetitive phenomena: The veratrinic effects of 2,4 dichlorophenoxyacetate in the rat.

Amer.J.Physiol. 155, 69-76 (1948)

11. FÜRSTNER,P.

Über einige seltene Veränderungen im Muskelapparat.

Arch.Psychiat.Nervenkr. 27, 6oo-6o7 (1895)

12. GAMSTORP,J., G.WOHLFART

A syndrome characterized by myokymia, myotonia muscular wasting and increased perspiration.

Acta Psych.Neurol. (Scand) 34, 181-194 (1959)

13. GARDNER-MEDWIN,D., J.WALTON

Myokymia with impaired muscular relaxation.

Lancet 1, 127-13o (1969)

14. GILPIN,W.A.

A case of human pesticide poisoning.

Mich.Med. 69, 485-488 (197o)

15. GOLDSTEIN,N.P., P.M.JONES, J.R.BROWN

Peripheral neuropathy after exposure to an ester of dichlorophenoxyacetic acid.

J.Amer.Med.Ass. 171, 13o6-13o9(1959)

16. GREENHOUSE,A.H., J.M.BICKNELL, R.N.PESCH, D.F.SEELINGER
Myotonia, myokymia, hyperhidrosis and wasting of muscle.
Neurology 17, 263-268 (1967)

17. GRUND,G.
Zur Frage des Vorkommens erworbener Myotonie.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 42, 110-127 (1911)

18. GRUND,G.
Über genetische Beziehungen zwischen Myotonie, Muskelkrämpfen und Myokymie (zugleich ein Beitrag zur Pathologie der nervalen Muskelatrophie).
Dtsch.Z.Nervenheilk. 146, 3-14 (1938)

19. HARMAN,J.B., A.T.RICHARDSON
Generalized myokymia in thyreotoxicosis. Report of a case.
Lancet 2, 473-474 (1954 )

20. HUGHES,R.C., V.B.MATTHEWS
Pseudo-myotonia and myokymia.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 32, 11-14 (1969)

21. ISAACS,H.
A syndrome of continous musclefiber activity.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 24, 319-325 (1961)

22. ISAACS,H.
Continous musclefiber activity in an indian male with additional evidence of terminal motor fiber abnormality.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 30, 126-133 (1967)

23. de JONG,H.H., J.A.MATZNER, A.A.UNGER
Clinical an physiological studies in a case of myokymia.
Arch.Neurol.Psychiat. 65 (2), 181-188 (1951)

24. JUSIC,A., D.STIMAC
Über die zentrale Genese der Dystrophia myotonica und die Tegretal-Therapie.
Fortschr.Neurol.Psychiat. 4o, 1o5-112 (1972)

25. KAESER,H.E., F.CORBAT
Neuromyotonie ou la maladie des fasciculations.
Rev.Neurol. 12o, 43o-432 (1969)

26. KILLIAN,J.M., G.H.FROMM
Carbamazepine in the treatment of neuralgia.
Arch.Neurol. 19, 129-136 (1968)

27. KNY,E.
Über ein dem Paramyoclonus multiplex (Friedreich) nahestehendes Krankheitsbild.
Arch.Psychiat.u.Nervenkrankh. 19, 577-59o (1888)

28. KUHN,E.(Herausgeber)
Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie ( Myotonia congenita und Dystrophia myotonica).
S.235-247 (Springer-Verlag,Berlin-Heidelberg),1966

29. LANDAU,W.M.
The essential mechanism in myotonia ( An electromyographic study ).
Neurology 2, 369-388 (1952)

30. LEVY,J.A., E.O.WITTIG, E.C.FERRAZ
Esclerodermia associada a atividade electrica muscular continua.
Arg.Neuro-Psiquiat. 23, 283-287 (1965)

31. LOVELACE,R.E., S.J.HORWITZ
Peripheral neuropathy in long-term diphenylhydantoin therapy.
Arch.Neurol. 18, 69-77 (1968)

32. MARSHALL,J.
Observations on a case of myotonia paradoxa.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 15, 2o6-21o (1952)

33. MATTHEWS,W.B.
Facial myokymia.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.29, 35-39 (1966)

34. MERTENS,H.G., S.ZSCHOCKE
Neuromyotonie.
Klin.Wschr. 43, 917-925 (1965)

35. MERTENS,H.G., K.RICKER
Überempfindlichkeit der γ-Motoneurone beim "Stiff-man".Syndrom.
Klin.Wschr. 46, 33-42 (1968)

36. MOERSCH,F.P., H.W.WOLTMAN
Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("Stiff-man"-Syndrome): Report of a case and some observations in 13 other cases.
Proc.Mayo Clin. 39, 231 (1964)

37. MORELL,F., W.BRADLEY, M.PTASHNE
Effect of diphenylhydantoin on peripheral nerve.
Neurology 8, 14o-144 (1958)

38. MUNSAT,Th.L.
Therapy of myotonia.
Neurology 17, 359-367 (1967)

39. NORRIS,F.H., J.COLELLA, D.McFARLIN
Effect of diphenylhydantoin on neuromuscular synapse.
Neurology 14, 869-876 (1966)

40. ROHMER,F., F.ISCH, C.ISCH-TREUSSARD, P.NORTH
Etude éléctro-clinique d'un cas de "neuro-myotonie" avec myokymies, réagissant, favorablement à la carbamazépine.
Rev.Neurol. 125, 239-246 (1971)

41. SCHULTZE,F.

Beiträge zur Muskelpathologie.

Dtsch.Z.Nervenheilk. 6, 65-75 (167-168) (1894)

42. SEITZ,D.

Über eine ungewöhnliche durch ausgedehnte Kontrakturen gekennzeichnete Muskelaffektion (Zugleich ein Beitrag zur Differentialdiagnose der primären Muskelkrankheiten).

Dtsch.Z.Nervenheilk. 178, 492-5o5 (1958)

43. SHEAFF,H.M.

Hereditary myokymia.

Arch.Neurol.Psychiat. 68, 236-247 (1952)

44. SIGWALD,J., Ph.RAVERDY, M.FARDEAU, F.GREMY, A.MACE De LEPINAY, D.BOUTTIER, M^me DANIC

Pseudomyotonie: Forme particulière d'hypertonie musculaire à prédominance distale.

Rev.Neurol. 115, 1oo3-1o14 (1966)

45. SIGWALD,J., C.GUILLEMINAULT

Syndromes de contracture permanente (-). Essai de classification et d'interprétation pathogénique. Discussion du rôle des interneurones et de l'épanouissement terminal du motoneurone.

Rev.Neurol. 124, 191-2o2 (1971)

46. TALMA,S.

Über Myotonia acquisita.

Dtsch.Z.Nervenheilk. 2, 21o-216 (1892)

47. WALLIS,W.E., A.van POZNAK, F.PLUM

Generalized muscular stiffness fasciculations and myokymia of peripheral nerve origin.

Arch.Neurol. 22, 43o-439 (197o)

48. WELCH,L.K., O.APPENZELLER, J.M.BICKNELL

Peripheral neuropathy with myokymia, sustained muscular contraction and continous motor unit activity.

Neurology 22, 161-169 (1972)

49. WIGGLESWORTH, V.B.
A case of DDT poisoning in man.
Brit.Med.J. 1, 517 (1945)

50. WILLIAMSON,E., M.H.BROKE
Myokymia and the motor unit.
Arch.Neurol. 26, 11-16 (1972)

51. WOODBURY,D.M., A.KOCH, A.VERNADAKIS
Relation between excitability and metabolism in brain as elucidated by anticonvulsant drugs.
Neurology 8 (Suppl.1), 113-116 (1958)

Mein besonderer Dank gilt Herrn
Priv.-Doz.Dr.M. W o l t e r, der
es mir ermöglicht hat, diese Ar-
beit zu schreiben.

L E B E N S L A U F

Am 18.3.1941 wurde ich, Diethelm Reinhold B r a u e r, als Sohn des Industriekaufmanns Albert Brauer und seiner Ehefrau Lucie geb.Dittrich in Kolberger Deep geboren.

| | |
|---|---|
| 1947 | Einschulung in Meisdorf/Harz |
| 196o | Abitur am neusprachlichen Ranke-Gymnasium in Berlin |
| 196o | Sommersemester, Studium der Germanistik an der Freien Universität Berlin |
| 196o/61 | Beginn des Medizinstudiums an der FU Berlin |
| 1963 | Physikum an der FU Berlin |
| 1964/65 | 2 Semester im Austauschprogramm an der Universität Heidelberg |
| 2o.3.1967 | Staatsexamen an der Freien Universität Berlin |
| 1967/69 | Medizinalassistent an der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin, auf der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Behring-Krankenhauses, der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Bad Reichenhall, auf der Gynäkologischen, Röntgenologischen-Strahlentherapeutischen und der I.Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit Berlin. |
| 1.[illegible].1969 | Bestallung als Arzt in Berlin. |
| Sept.1969 - April 1971 | Assistenzarzt auf der Neurologischen Abteilung des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin (Chefarzt:Prof.Dr.Heyck) |
| Seit 1.5.1971 | ( mit einer Unterbrechung von einem halben Jahr - Febr.bis Aug.1974 Tätigkeit als Arzt im Sozialpsychiatrischen Dienst des Gesundheitsamtes Wedding - ) als Assistenzarzt auf der Psychiatrischen Abteilung der Neuropsychiatrischen Klinik Waldhaus Nikolassee (Chefarzt:Prof.Dr.Voelkel) |

Seit 3.1o.1973 Facharzt für Neurologie und Psychiatrie.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198